

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願更公開番号

特開2002-88046

(P2002-88046A)

(43) 公開日 平成14年3月27日 (2002.3.27)

(51) Int.Cl.
 C 07 C 259/06
 B 01 J 31/02
 C 07 B 53/00
 C 07 D 221/14
 301/19

識別記号

101

F 1
 C 07 C 259/06
 B 01 J 31/02
 C 07 B 53/00
 C 07 D 221/14
 301/19

テマト-1 (参考)
 4C034
 4C048
 B 4G069
 4H006
 4H039

審査請求 未請求 請求項の数 9 OL (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-281042 (P2000-281042)

(71) 出願人 396020800
科学技術振興事業団
埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(22) 出願日 平成12年9月14日 (2000.9.14)
 特許法第30条第1項適用申請あり 平成12年3月15日
 社団法人日本化学会発行の「日本化学会第78春季年会
 (2000) 講演予稿集▲11」に発表

(72) 発明者 星野 雄二郎
愛知県名古屋市千種区園山町1-14-2
常磐荘18号
山本 尚
愛知県名古屋市昭和区山手通1-17 シャンボール山手B402

(74) 代理人 100107984
弁理士 廣田 雅紀

最終頁に続く

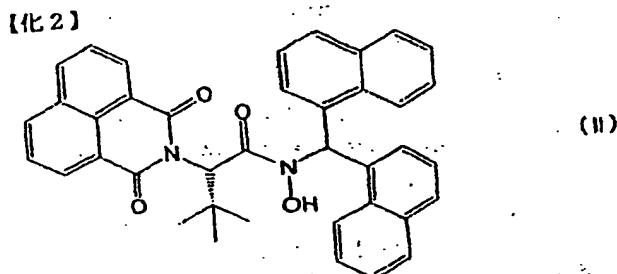
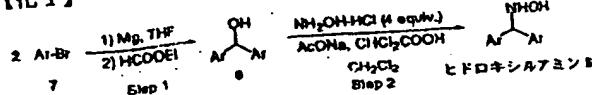
(54) 【発明の名称】 光学活性ヒドロキサム酸

【要約】

【課題】 不斉エポキシ化[*i*]応用触媒等の不斉酸化反応用触媒として有用な新規な光学活性ヒドロキサム酸配位子、特にアミノ酸を主骨格とした新規な光学活性ヒドロキサム酸配位子を提供すること。

【解決手段】 遊離のアミノ酸と、フタル酸、2,3-ジメチルマロン酸、2,3-ナフタレンジカルボン酸等のカルボン酸無水物とを反応させ、生成したアミノ酸のN上の保護基が形成されたアミノ酸と、ジアリールメチルヒドロキシリアルアミン等のヒドロキシリアルアミンとを反応させることによって、光学活性ヒドロキサム酸を製造する(化1参照)。例えば(化2)に示される光学活性ヒドロキサム酸をバナジウム触媒を用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応に用いると、エポキシリアルコール(96% ; 95% ee)が高選択性で得られる。

【化1】

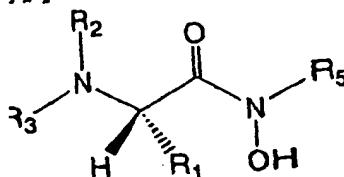


1

許請求の範囲

求項1】 下記一般式(1)

;1】



式(1)中、R₁は官能基を含まない置換基を示し、
R₂及びR₃は単独又は結合して窒素上の保護基を示し、
R₄は官能基を含まない置換基を示す。]で表される光
活性ヒドロキサム酸。

(2)

特開2002-88046

2

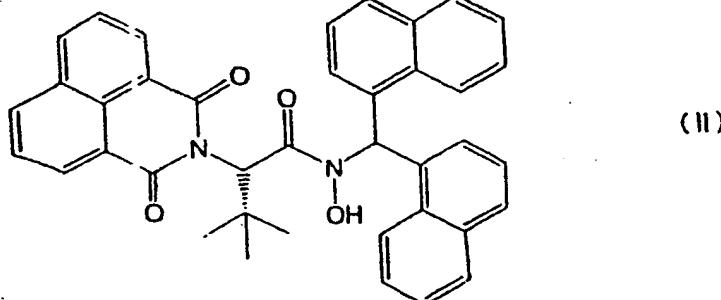
*【請求項2】 R₁が、置換基を有していてもよいC1～6のアルキル基であることを特徴とする請求項1記載の光学活性ヒドロキサム酸。

【請求項3】 R₁及びR₂が、隣接する窒素原子と共に環状イミド基を形成する基であることを特徴とする請求項1又は2記載の光学活性ヒドロキサム酸。

【請求項4】 R₁が、ジアリールメチル基であることを特徴とする請求項1～3のいずれか記載の光学活性ヒドロキサム酸。

【請求項5】 下記式(II)

【化2】



ですることを特徴とする光学活性ヒドロキサム酸。

【請求項6】 アミノ酸とカルボン酸無水物とを反応させ、生成したカルボン酸をカルボン酸クロライドに変換し、次いでこのカルボン酸クロライドヒドロキシルアミンとを反応させることを特徴とする光学活性ヒドロキサム酸の製造方法。

【請求項7】 請求項1～6のいずれか記載の光学活性ヒドロキサム酸を有効成分とする不斉酸化反応用触媒。

【請求項8】 不斉酸化反応が不斉エポキシ化反応であることを特徴とする請求項7記載の不斉酸化反応用触媒。

【請求項9】 不斉エポキシ化反応が、バナジウム触媒を用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応であることを特徴とする請求項8記載の不斉酸化反応用触媒。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は 不斉エポキシ化反応用触媒等の不斉酸化反応用触媒として有用な、アミノ酸を主骨格とした新規な光学活性ヒドロキサム酸配位子に関する。

【0002】

【従来の技術】 エナンチオ選択性合成に用いる新規で効果的なキラル触媒の開発は、合成有機化学において最近注目されている (Comprehensive Asymmetric Catalysis 1-III, 1999)。ヒドロキサム酸は、金属イオンに対する優れたリガンドであり、金属イオン検出の指標として用いられている (Chem. Rev. 33, 209, 1943)。1977年には、Sharplessらによって、ヒドロキサム酸が酸化に対して非常に抵抗力が高く、モリブデニルイオ

ン及びバナジウムイオンに対して優れた結合性を有すると考えられることが報告された。この報告によると、V O (acac)₃ 及びキラルヒドロキサム酸存在下でアリルアルコールの不斉エポキシ化が行われている (J. Am. Chem. Soc. 99, 1990, 1977; Aldrichim. Acta 12, 63, 1979; CHEMTECH 15, 692, 1985; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34, 1059, 1995.)。しかし、この方法による動的リガンド交換方法や、リガンド減速によって、この種の触媒は実用化しうるレベルにまで達することがなかった (Chem. Ber./Recueil 130, 887, 1997; Synlett 8, 99, 2000)。本発明者らは最近、キラルビナフチル修飾ヒドロキサム酸を用いたバナジウム触媒によるアリルアルコールの不斉エポキシ化を報告 (Org. Chem. 64, 33, 8, 1999) し、バナジウムの酸化開始時における状態、ヒドロキサム酸の配位能、並びに金属結合部位及び酸化体間におけるπ作用若しくは立体反発等の、速度及びエナンチオ選択性の増加にキラルバナジウム錯体の特性の幾つかが重要な役割を果たしていることを明らかにした。

【0003】 他方、コンピナトリアル・ケミストリーおよびその関連技術、周辺技術は、実験実施を超高速化することで高機能物質・目的機能物質の探索や構造最適化を実現する新たな方法論として1990年代中期より急速な発展を見せており、その根幹は目的物質の「候補群」の構造や調整方法をいくつかのユニットの「組み合わせ（コンビネーション）」から構築するように予め設計・設定することで、多数候補化合物群を迅速調整し、それらの機能を効率よく評価することにある。これにより従来に比較し3～4桁以上の試行錯誤的検討を実施しよう

(3)

特開2002-88046

4

というものである。このようなコンビナトリアル・ケミストリーを利用した均一系触媒開発も知られている（化学生業 2000年2月号59～65頁）。

【0004】

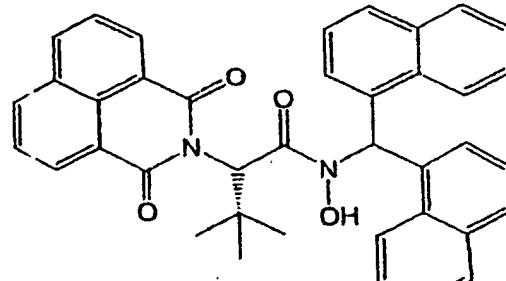
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、不斉エポキシ化反応用触媒等の不斉酸化反応用触媒として有用な新規な光学活性ヒドロキサム酸配位子、特にアミノ酸を主骨格とした新規な光学活性ヒドロキサム酸配位子を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】香月-Sharpless酸化は光学活性化合物を合成する有力な方法の一つである。本発明者らは光学活性ヒドロキサム酸ライブラリーを調製し、それらバナジウム錯体による不斉エポキシ化反応を検討した本発明者らによる前記キラルビナフチル修飾ヒドロキサム酸を用いたバナジウム触媒によるアリルアルコールの不斉エポキシ化方法を改良するべく観察研究し、コンビナトリアル及び関連技術 (Curr. Opin. Chem. Biol. 3, 313, 1999, Comprehensive Asymmetric catalysis I-III 3, 1389) を用い、効果的な不斉エポキシ化用バナジウム触媒の同定を試み、ヒドロキサム酸耐性 (hydroxamic acid-bearing) ビナフチル基を、リガンドライブラリー合成に適した新規 α -アミノ酸ベースヒドロキサム酸に再構築し、非常に単純な構造を有する*

10

20



(II)

で表されることを特徴とする光学活性ヒドロキサム酸（請求項5）に関する。

【0007】また本発明はアミノ酸とカルボン酸無水物とを反応させ、生成したカルボン酸をカルボン酸クロライドに変換し、次いでこのカルボン酸クロライドとヒドロキシルアミンとを反応させることを特徴とする光学活性ヒドロキサム酸の製造方法（請求項6）や、請求項1～6のいずれか記載の光学活性ヒドロキサム酸を有効成分とする不斉酸化反応用触媒（請求項7）や、不斉酸化反応が不斉エポキシ化反応であることを特徴とする請求項7記載の不斉酸化反応用触媒（請求項8）や、不斉エポキシ化反応が、バナジウム触媒を用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応であることを特徴とする請求項8記載の不斉酸化反応用触媒（請求項9）に関する。

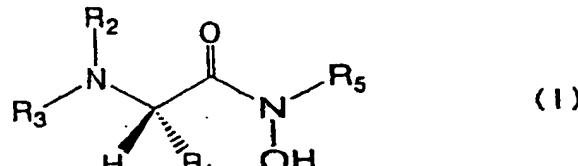
【0008】

【発明の実施の形態】本発明の一般式（I）で表される

*キラル α -アミノ酸ベースヒドロキサム酸リガンドが、アリルアルコール不斉エポキシ化において効率的な触媒であることを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち本発明は、下記一般式（I）

【化3】



[式（I）中、R₁は官能基を含まない置換基を示し、R₂及びR₃は単独又は結合して空素上の保護基を示し、R₅は官能基を含まない置換基を示す。] で表される光学活性ヒドロキサム酸（請求項1）や、R₁が、置換基を有していてもよいC1～6のアルキル基であることを特徴とする請求項1記載の光学活性ヒドロキサム酸（請求項2）や、R₂及びR₃が、隣接する空素原子と共に環状イミド基を形成する基であることを特徴とする請求項1又は2記載の光学活性ヒドロキサム酸（請求項3）や、R₄が、ジアリールメチル基であることを特徴とする請求項1～3のいずれか記載の光学活性ヒドロキサム酸（請求項4）や、下記式（II）

【化4】

(II)

光学活性ヒドロキサム酸における、R₁は官能基を含まない置換基を示し、R₂及びR₃は単独又は協働して空素上の保護基を示し、R₅は官能基を含まない置換基を示す。ここで、官能基を含まない置換基とは、不斉エポキシ化反応を阻害する官能基、例えばスルフヒドリル基（-SH）アミノ基（-NH₂）、カルボキシル基（-COOH）等の官能基を含まない置換基をいい、かかる官能基を含まない置換基としては、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいイミダゾールやインドールなどの複素環を有する基等を挙げることができ、またこれら化合物における置換基としては、アルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、アリール基、ハログン原子、アジド基、カルボニル基、ニトロ

50

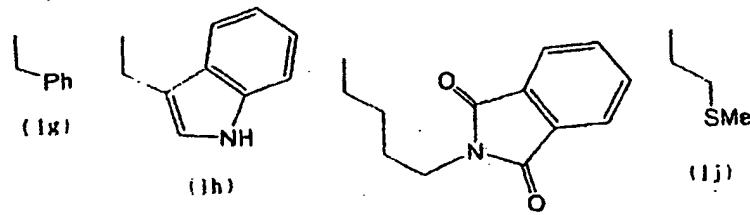
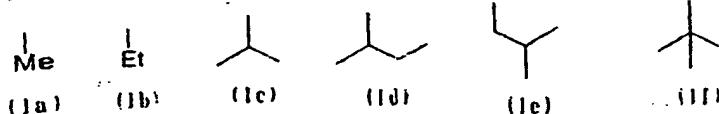
(4)

特開2002-88046

5

基、等を例示することができる。

0009】上記一般式(1)におけるR₁としては、式に示されるアラニン(1a)、2-アミノ酪酸(1b)、パリン(1c)、イソロイシン(1d)、ロイシン(1e)、tert-ロイシン(1f)、フェニルアラニン(1g)、リブトファン(1h)、リジン(1i)、メチオニン(1j)等の各種アミノ酸の側鎖であるメチル基、エチル基、nor-プロピル基、iso-プロピル基、nor-ブチル基、iso-ブチル基等の置換基を有してもよ*



(11)

【0010】上記一般式(1)におけるR₂及びR₃としては、同一又は異なって、アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、ヒドロキシリル基、カルコキシリル基、カルボキシリル基、カルボキシカルボニル基、アシル基、イミド基、スルホニアミド基、カルバメート基等を示す他、R₂及びR₃は互いに結合して隣接する窒素原子と共に芳香族性若しくは非芳香族性の環状基を形成してもよい。これら環状基としては、他の縮合環³⁰には置換基を有してもよい、隣接する窒素原子と共に環状イミド基を形成する基を好適に例示することができる。隣接する窒素原子と共に環状イミド基を形成する基としては、具体的に、次式に示されるフタロイル基、4-メチルフタロイル

6

*いのアルキル基の他、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のアルコキシリル基や、ベンジル基、フェネチル基等の置換基を有してもよいアラルキル基を具体的に例示することができるが、これらの中でも、不斉エポキシ化反応における高いエナンチオ選択性を付与しうるtert-ブチル基、ベンジル基等が好ましい。

【0010】

【化5】

(11)

基、テトラフルオロフタロイル基、テトラクロロフタロイル基、2, 3-ジメチルマロニル基、2, 3-ジフェニルマロニル基、2, 3-ナフタレンジカルボニル基、1, 8-ナフタレンジカルボニル基、4-ブロモ-1, 8-ナフタレンジカルボニル基、2, 3-(9H、10H-アントラ-9, 10-ニル)マロニル基等を例示することができる、これらの中でも不斉エポキシ化反応における高いエナンチオ選択性を付与しうる2, 3-ジフェニルマロニル基、1, 8-ナフタレンジカルボニル基等が好ましい。

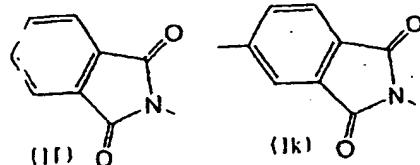
【0012】

【化6】

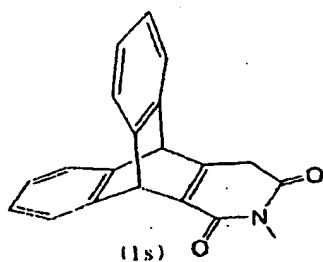
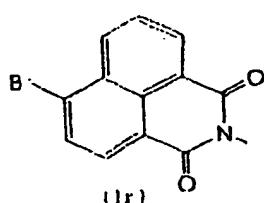
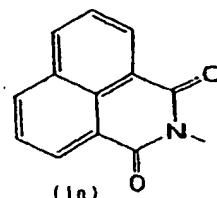
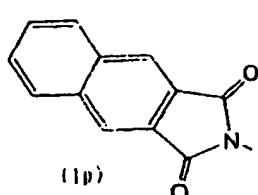
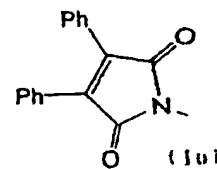
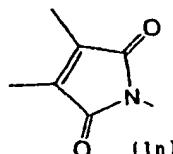
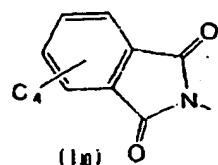
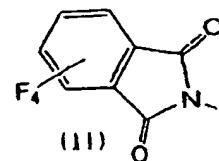
特開2002-88046

(5)

7



8



【0013】上記一般式 (I) における R₄ としては、メチル基、エチル基、*iso*-ブロピル基、*iso*-ブロピルメチル基、エチル基、*iso*-ブロピル基、*iso*-ブロピルメチル基、*nor*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等の基、ジフェニルメチル基、ビアルキル基や、次式に示されるジフェニルメチル基、ビス(0-トリル)メチル基、ビス(0-イソブロピルフェニル)メチル基、ビス(3,5-ジ-(*t*-ブチル)フェニル)メチル基、ジ(2-メチル-1-イソブチル)メチル基、エニル)メチル基、ジ(2-メチル-1-イソブチル)メチル基、ビス(2-メチル-1-イソブチル)メチル基等の置換基を有してトキシナフート-1-イル)メチル基等の置換基を有してもよいアルキル基や、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のC1~6のアレコキシ基や、ベンジル基、フ

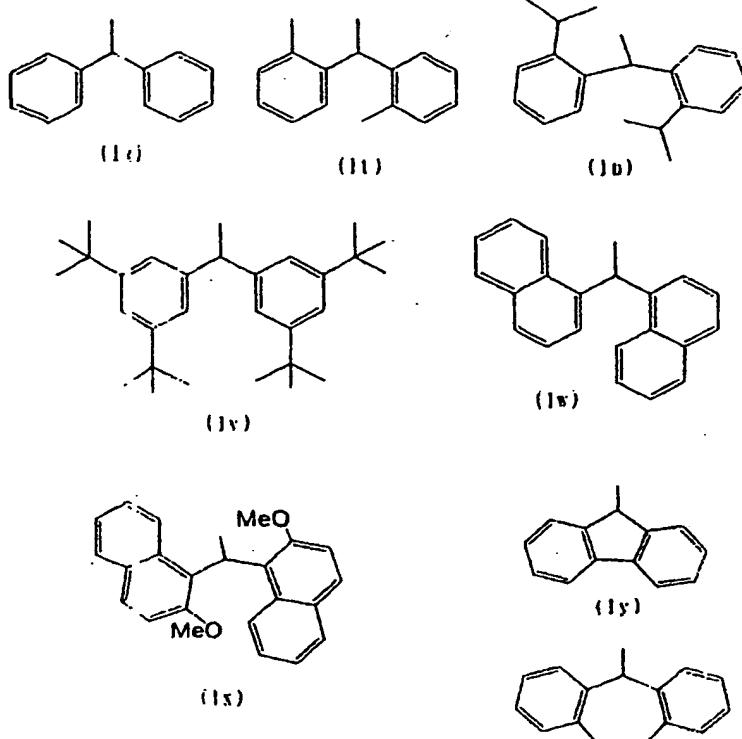
エネチル基等の置換基を有してもよいアラルキル基を例示することができるが、これらの中でも、不斉エボキシ化反応における高いエナンチオ選択性を付与しうる次式で示されるジアリールメチル基、特にオルト位に置換基を有するビス(0-トリル)メチル基、ビス(2-メトキシナフート-1-イル)メチル基、ビス(0-イソブロキルフェニル)メチル基や、ジ(ナフート-1-イル)メチル基等が好ましい。

【0014】

【化7】

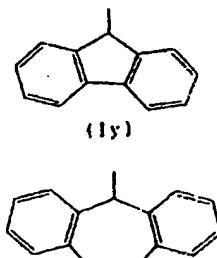
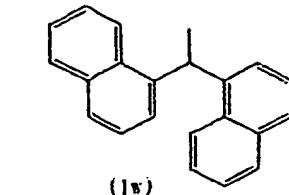
(6)

9



特開2002-88046

10



【0015】本発明のアミノ酸を主骨格とするヒドロキサム酸は有用な不斉配位子であり、この不斉配位子はアミノ酸（光学活性化合物）、アミノ酸の空素上の保護基（イミド型等の保護基）、そしてヒドロキシリルアミン部分の微調整可能な三部分に分割され、それぞれを変化させることにより多数の類似した配位子を容易に合成することができるという、不斉配位子として重要な要素である柔軟性を兼ね備えている。例えば、コンビナトリアル手法を用いてバナジウム触媒を用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応等に最適なヒドロキサム酸配位子を探査することができ、触媒活性が高く、高いエナンチオ選択性でアリルアルコールを不斉エポキシ化する光学活性ヒドロキサム酸を同定することができる。

【0016】不斉配位子の効果をみるため、次式に示されたようなアリルアルコールのバナジウム触媒を用いる不斉エポキシ化反応に応用し、エナンチオ選択性の評価から最適な配位子を設計することができる。最適化するために、配位子のアミノ酸、アミノ酸の空素上の保護基、及びヒドロキシリルアミン三部分を種々変化させ、具体的には、アミノ酸、保護基、ヒドロキシリルアミン部分と段階的に変化・検討していき、最終的に前記式(11)に示されるヒドロキサム酸配位子等の、高収率かつ高エナンチオ選択性を有するエポキシアリルコールを得ることできる、最適化されたヒドロキサム酸配位子を得ることできる。

【0017】上記光学活性を有するヒドロキサム酸は、アミノ酸又はペプチドとカルボン酸無水物とを反応さ

せ、生成したカルボン酸をカルボン酸クロライドに変換し、次いでこのカルボン酸クロライドとヒドロキシリルアミンとを反応させることによって製造することができ、本発明にはかかる光学活性ヒドロキサム酸の製造方法により得られるヒドロキサム酸も含まれる。前記アミノ酸としては、アラニン、2-アミノ酪酸、バリン、イソロイシン、ロイシン、tert-ロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、リジン、メチオニン、アルギニン等の各種アミノ酸を例示することができ、前記ペプチドとしては上記アミノ酸を構成アミノ酸とするジペプチド、トリペプチドを例示することができる。

【0018】また、前記カルボン酸無水物としては、例えば、無水フタル酸、無水コハク酸、無水マレイン酸などの飽和又は不飽和脂肪族ジカルボン酸無水物、テトラヒドロ無水フタル酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸（1,2-シクロヘキサンジカルボン酸無水物）、1,2,3,4-シクロヘキサンテトラカルボン酸1,2-無水物などの飽和又は不飽和非芳香族性環状多価カルボン酸無水物（脂環式多価カルボン酸無水物）、無水ヘット酸、無水ハイミック酸などの横かけ環式多価カルボン酸無水物（脂環式多価カルボン酸無水物）、無水フタル酸、テトラブロモ無水フタル酸、テトラクロロ無水フタル酸、無水ニトロフタル酸、無水トリメット酸、メチルシクロヘキセントリカルボン酸無水物、無水ビロメリット酸、無水メリト酸、1,8:4,5-ナフタレンテトラカルボン酸二無水物などの芳香族多価カルボン酸無水物を例示することができ、フタル酸、4-メチルフタル

特開2002-88046

(7)

12

11

酸、テトラフルオロフタル酸、テトラクロロフタル酸、
2, 3-ジメチルマロン酸、2, 3-ジフェニルマロン
酸、2, 3-ナフタレンジカルボン酸、1', 8-ナフタ
レンジカルボン酸、4-ブロモ-1, 8-ナフタレンジ
カルボン酸、2, 3-(9H, 10H-アントラ-9,
10-ニル)マロン酸を好適に例示することができる。

【0019】前記ヒドロキシルアミンとしては特に制限
されるものではないが、アリールハライドと醋酸エチル
(HCOOEt)とを反応させて得られるジアリールアル
ルコールに、ヒドロキシルアミン塩酸塩(NH₂OH·
HCl)を反応させることにより得ることができるジア
リールメチルヒドロキシルアミンが好ましく、具体的に
は、ビス(0-トリル)メチレヒドロキシルアミン、ビ
ス(2-イソプロピルフェニル)メチルヒドロキシルア
ミン、ビス(3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル)メ
チルヒドロキシルアミン、ジ(ナフサ-1-yl)メチル
ヒドロキシルアミン、ビス(2-メトキシナフサ-1-yl)
メチルヒドロキシルアミン、2, 2'-エチレンジ
フェニルヒドロキシルアミンを好適に例示するこ
とができる。

【0020】本発明の不斉エポキシ化反応用触媒は、光学活性
ヒドロキサム酸を有効成分とするものであればどのような
なものでもよく、かかる不斉エポキシ化反応としては、不斉エ
ボキシ化反応等を挙げることができる。本発明の光学活性
ヒドロキサム酸は、上記不斉エボキシ化反応の中で
も、パナジウム触媒を用いるアリルアルコールの不斉エ
ボキシ化反応に好適に用いることができる。

【0021】

【実施例】以下本発明を実施例に基づいて詳細に説明す
るが、本発明の技術的範囲はかかる実施例により何ら制
限されるものではない。

実施例1 [分析方法及び材料]

赤外線スペクトルは、Shimadzu FTIR-91
00で測定した。¹H NMRスペクトルは、Varia
n Gemini-300(300MHz)分光計で記録
した。¹H NMRの化学的置換は、内標準(0 ppmに
おけるテトラメチルシラン)に比例するダウンフィール
ドppmで表わした。分解パターンは、一重項をs、二
重項をd、三重項をt、四重項をq、多重項をm、ブロ
ードピークをbrとして示した。¹³C NMRスペクト
ルは、Varian Gemini-300(75MHz)
分光計で測定し、内標準(77.0 ppmにおけるCD
Cl₃)としての溶剤を使用したppmで表わした。¹³
C NMRスペクトルは、Varian Gemini-
300(79MHz)分光計で測定し、外標準(0 pp
m)としてのVOCl₃を比較したppmで表わした。
気液クロマトグラフィ(GLC)分析は、フレームイオ

ン化検出器及びB-TA(0.25mm×25m)の毛
管カラムを備えたShimadzu GC-17A機器
で、キャリヤーガスとしての窒素を使用して行った。高
度液体クロマトグラフィ(HPLC)分析は、Shim
adzu LC-10AD機器とSPD-M10A UV檢
出器でキラルの静止カラム(Daice1, AS又はO
D-H)を使用して行った。光学的旋光度は、JASC
OD1P-100デジタル偏光計で測定した。実験は全
てオープンで乾燥させたガラス機器中でマグネチックス
ターラーを用いて行われた。反応生成物は、シリカゲル
E, Merck 9385又はシリカゲル60エキストラ
ピュア上でフラッシュクロマトグラフィにより精製し
た。薄層クロマトグラフィ(TLC)分析をMerck
プレコートTLC板(シリカゲル60GF254, 0.
25mm)にて行った。微量分析は、名古屋大学農学部
にて実施した。

【0022】トルエン及びジクロロメタン(CH₂C
l₂)は、4Åモレキュラーシーブ(MS)で保存し
た。N,Nジイソプロピルエチルアミン(i-Pr₂NE
t)は、KOHペレットで保存した。VO(O-i-P
r)₃及び78%のtert-ブチルハイドロバーオキサ
イド(TBHP)は、High Purity Chemicals及びKatay
ama Chemicalsからそれぞれ購入した。 α -アミノ酸、酸
無水物、及び単純化学製品は、購入したものを使
用了。アリルアルコール等は、以前分離・同定したものを
用いた。これらは他でも引用している。ジフェニルメチ
ルヒドロキシルアミン及び9-フルオレニルヒドロキシ
ルアミンは、文献(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1; 643,
1979)記載の方法に従つて作製した。

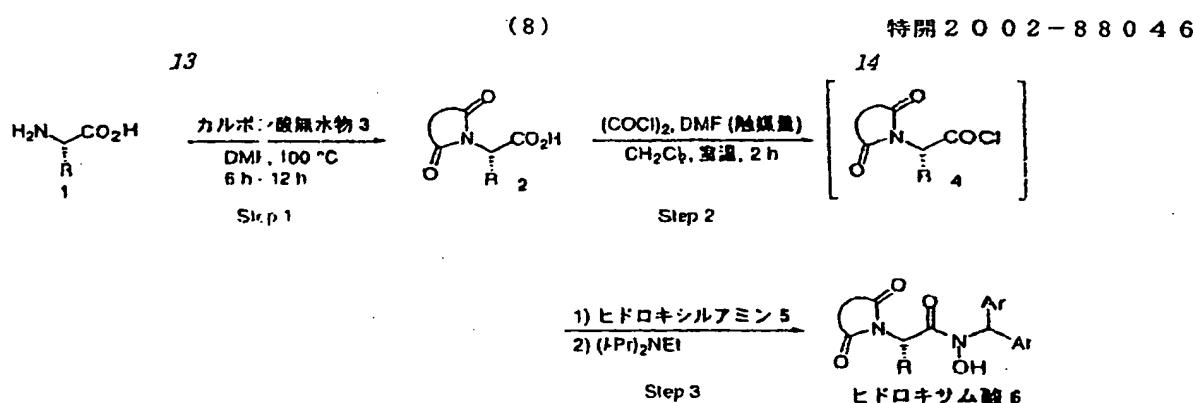
【0023】実施例2 (アミノ酸由来のヒドロキサム酸
配位子の合成)

アミノ酸を主骨格とするヒドロキサム酸配位子を以下の
反応式により合成した。

<Step 1> 各種アミノ酸[1](3mmol)とカル
ボン酸無水物[3](3, 3mmol)をDMF(1.
5mL)に溶解させ、100°Cで6時間から12時間攪
拌し、反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルを使
って分液ロートに移し、水で数回有機溶媒を洗浄した。
有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバボレ
ーターを使って溶媒を留去し、ヘキサンを加えて固体を
析出させることにより粗生成物[2]を得た。また、必要
に応じてカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキ
サン=1:2)を用いて精製を行った。収率は27~1
0%であった。

【0024】

【化8】



【0025】<Step 2と3> カルボン酸[2] (1.0mmol) をジクロロメタン (10mL) に溶解させ、オキサリルクロライト (1.5equiv) と DMF (触媒量、~0.01mL) を加え、室温で2時間攪拌した後、溶媒をアスピレーターで留去し、真空ポンプを用いて十分溶媒を留去することによりカルボン酸クロライド[4]を粗生成物として得た。続いて、このカルボン酸クロライド[4]をジクロロメタン (10mL) に溶かし、そこへヒドロキシルアミン[5] (0.9mmol) のジクロロメタン溶液 (5mL) を室温で加え、1時間から2時間攪拌したところでエチルジイソプロピルアミン (0.9mmol) を加え、さらに30分間攪拌を行った。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液に流し込み有機層を分離し、さらに 水層から有機化合物をジクロロメタンで抽出し、前記有機層と抽出液との混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて有機層を乾燥させ、コータリーエバボレーターを使って溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 エキストラビニア) を用いて精製し、ヒドロキサム酸[6]を收率~60%で得た。次いで、適当な溶媒を用いて純ヒドロキサム酸を再結晶化した。

【0026】上記アミノ酸[1]としては、アラニン(1a)、2-アミノ酪酸(1b)、バリジン(1c)、イソロイシン(1d)、ロイシン(1e)、tert-ロイシン(1f)、フェニルアラニン(1g)、トリプトファン(1h)、リジン(1i)、メチオニン(1j)を用い、カルボン酸無水物[3]としては、無水フタル酸(PhI)、無水4-メチルフタル酸(1k)、無水テトラフルオロカーフタル酸(1l)、無水テトラクロロフタル酸(1m)、無水2,3-ジメチルマロン酸(1n)、無水2,3-シフェニルマロン酸(1o)、無水2,3-ナフタレンジカルボン酸(1p)、無水1,8-ナフタレンジカルボン酸(1q)、無水4-ブロモ-1,8-ナフタレンジカルボン酸(1r)、無水2,3-(9H, 10H)-アントラ-9, 10-二ル)ニロン酸(1s)を用いた。各種アミノ酸[1]と各種カルボン酸無水物[3]との反応生成物である各種N-ジアシルアミノ酸[3]の物性を以下に示す。

【0027】2-1 N-ジアシルアミノ酸

フタロイル-アラニン(PhI(Ala)) : ¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 - 7.92 (m, 4H, Ar-H), 4.86 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CHCO), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₂) ; IR (KBr) 3250, 3000, 2923, 1779, 1759, 1721, 1709, 1611, 1468, 1395, 1076, 884, 722 cm⁻¹.

【0028】フタロイル-2-アミノ酪酸(PhI(Abu)) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 - 7.93 (m, 4H, Ar-H), 4.65 (dd, J = 5.1, 10.2 Hz, 1H, CHCO), 2.00 - 2.17 (m, 2H, CH₂), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃) ; IR (KBr) 3631, 3237, 2977, 1771, 1755, 1721, 1701, 1613, 1466, 1395, 1084, 901, 723 cm⁻¹.

【0029】フタロイル-バリン(PhI(Val)) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 - 7.94 (m, 4H, Ar-H), 4.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CHCH₃), 2.56 (m, J = 7.8 Hz, 1H, CHCH₃), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃) ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 167.7, 134.3, 131.5, 123.6, 57.5, 28.4, 20.9, 19.5 ; IR (KBr) 3250, 2969, 1773, 1761, 1713, 1694, 1611, 1468, 1399, 1075, 905, 731 cm⁻¹.

【0030】フタロイル-イソロイシン(PhI(Ile)) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 - 7.93 (m, 4H, Ar-H), 4.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CHCO), 2.36 (br s, 1H, CHCH₃), 1.40 - 1.50 (m, 1H, CH₂), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.90 - 1.00 (m, 3H, CH₂), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂) ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 167.7, 134.3, 131.5, 123.6, 56.9, 34.3, 25.8, 16.8, 1.0 ; IR (KBr) 3247, 2967, 293

特開2002-88046

(9)

16

15

0, 1771, 1763, 1777, 1698, 169
4, 1611, 1468, 1401, 1194, 90
7, 731 cm⁻¹.

[0031] フタロイル-ロイシン (Phl(Leu)) :¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.86-8.15 (m, 4H, Ar-H), 4.77 (dd, J=4.5, 11.4Hz, 1H, CHCO), 2.16 (ddd, J=4.2, 11.7, 15.3Hz, 1H, CH₂), 1.83 (ddd, J=4.5, 10.2, 14.4Hz, 1H, CH₂), 1.37-1.47 (m, 1H, CHCH₂), 0.85 (t, J=5.4Hz, 6H); IR (KBr) 3025, 2965, 2936, 1779, 1728, 1713, 1615, 1466, 1387, 1289, 1173, 930, 718 cm⁻¹.

[0032] フタロイル-tert-ロイシン (Phl(Tle)) :¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.87-7.94 (m, 4H, Ar-H), 4.48 (s, 1H, CHCO), 1.09 (s, 9H, CH₃); IR (KBr) 3248, 2967, 1773, 1757, 1715, 1613, 1468, 1391, 1333, 1217, 1150, 930, 718 cm⁻¹.

[0033] フタロイル-フェニルアラニン (Phl(Phe)) :¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.79 (m, 2H, Ar-H), 7.68-7.70 (m, 2H, Ar-H), 7.10-7.20 (m, 5H, Ar-H), 5.21 (t, J=8.9Hz, 1H, CH₂, CHCO), 3.60 (d, J=8.9Hz, 1H, CH₂); IR (KBr) 3276, 2924, 1773, 1705, 1696, 1611, 1399, 1752, 1709, 1617, 1393, 1347, 1219, 1200, 1103, 1075, 943, 723 cm⁻¹.

[0034] フタロイルトリプトファン (Phl(Trp)) :¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-7.22 (s, 1H, NH), 7.80 (s, 4H, Ar-H), 7.46 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H), 6.96-7.01 (2つのピークは重なっている), 6.88 (t, J=7.5Hz, 2H, Ar-H), 5.09 (dd, J=6.6, 9.3Hz, 1H, CHCO), 3.53-3.56 (m, 2H, CH₂); IR (KBr) 3416, 2921, 1775, 1709, 1617, 1393, 1321, 1194, 1107, 945, 720 cm⁻¹.

[0035] フタロイル-L-ジン (Phl(Lys)) (phthaloyl-L-ジン) :¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 4H, Ar-H), 7.77-7.79 (m, 4H, Ar-H), 4.70 (t, J=7.8Hz, 1H, CHCO), 3.50 (t, J=6.9Hz, 2H, CH₂N), 2.93 (q, J=5.62

8.1Hz, 2H, CH₂CH), 1.50-1.62 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.23 (quinte t, J=7.5Hz, 2H, CH₂CH₂).

[0036] フタロイル-L-メチオニン (Phl(Me)) :¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.86-7.93 (m, 4H, Ar-H), 4.93 (t, J=7.5Hz, 1H, CHCO), 2.46-2.56 (m, 2H, CH₂), 2.32-2.39 (m, 2H, CH₂), 2.00 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) 3220, 2919, 1779, 1748, 1703, 1468, 1395, 1211, 1169, 1030, 947, 722 cm⁻¹.

[0037] 4-メチルフタロイル-tert-ロイシン (4-Methylphthaloyl-Tle) :¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J=7.5Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (s, 1H, Ar-H), 7.53 (dd, J=0.3, 7.5Hz, 1H, Ar-H), 4.71 (s, 1H, CHCO), 2.51 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.17 (s, 9H, CH₃).

[0038] テトラフルオロフタロイル-tert-ロイシン (3,4,5,6-Tetrafluorophthaloyl-Tle) :¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.68 (s, 1H, CHCO), 1.19 (s, 9H, CH₃).

[0039] テトラクロロフタロイル-tert-ロイシン (3,4,5,6-Tetrachlorophthaloyl-Tle) :¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.72 (s, 1H, CHCO), 1.19 (s, 9H, CH₃).

[0040] 2,3-ジメチルマロニル-tert-ロイシン (2,3-Dimethylmaloyl-Tle) :¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.52 (s, 1H, CHCO), 1.99 (s, 6H, CH₃C=C), 1.12 (s, 9H, CH₃C).

2,3-Diphenylmaloyl-Tle :¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.51 (m, 5H, Ar-H), 7.35-7.39 (m, 5H, Ar-H), 4.70 (s, 1H, CHCO), 1.21 (s, 9H, CH₃).

[0041] 2,3-ナフタレンジカルボニル-tert-ロイシン (2,3-Naphthalenedicarbonyl-Tle) :¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 2H, Ar-H), 8.08-8.10 (m, 2H, Ar-H), 7.70-7.74 (m, 2H, Ar-H), 4.84 (s, 1H, CHCO), 1.22 (s, 9H, CH₃).

[0042] 1,8-ナフタレンジカルボニル-tert-ロイシン (1,8-Naphthalenedicarbonyl-Tle) :¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.61 (dd, J=6.9, 11.7Hz, 2H, Ar-H), 8.24 (d, J=8.1Hz, 2H, Ar-H), 7.77 (t, J=7.5Hz, 2H, Ar-H), 5.62

50

(10)

特開2002-88046

17

(s, 1H, CH₂CO), 1.21 (s, 9H, C₆H₆).
 【0043】4-ブロモ-1,8-ナフタレンジカルボン酸-tert-ロイシン(4-Bromo-1,8-naphthalenedicarboxylic acid-tert-leucine): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.60-8.72 (2つのピークに重なっていた, 2H, Ar-H), 8.40-8.48 (m, 1H, Ar-H), 8.08 (d, J=8.9Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (t, J=7.8Hz, 1H, Ar-H), 5.59 (s, 1H, CH₂CO), 1.20 (s, 9H, CH₃).
 10

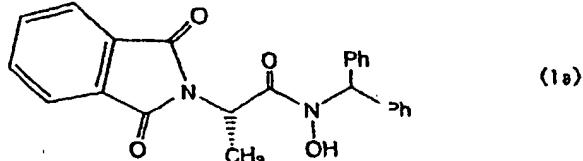
【0044】2,3-(9H,10H-アントラ-9,10-ニル)マロニル-tert-ロイシン(9,10-Dihydro-9,10-ethenoanthracene-11,12-dicarboxylic acid-tert-leucine): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.46 (m, 4H, Ar-H), 6.99-7.08 (m, 4H, Ar-H), 5.71 (d, J=9.0Hz, 2H, CHAr), 4.63 (d, J=9.3Hz, 2H, CH₂CO), 1.02 (s, 9H, CH₃).
 20

【0045】2-2 ヒドロキサム酸の調製
 ヒドロキサム酸(1a); Phht<Ala-N(OH) (-CHPh₂) の調製

前記Step 2と3>に従い、CH₂Cl₂中のPhht<Ala-CIの0.1M溶液10mLにCH₂Cl₂中のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0.2M溶液4.5mLを添加した。反応混合物を1時間攪拌しi-Pr₂NEt (0.21mL, 1.2mmol) で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:2)により白い固体のPhht<Ala-N(OH) (CHPh₂) (1a)を得た。ヒドロキサム酸(1a)をエチルアセテート/ヘキサン(99mg, 25%)からの再結晶化によりさらに精製した。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃, 染色) R_f=0.39; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.80 (フタロイル上でbr d, 4H, Ar-H), 7.18-7.40 (br s, 11H, Ar-H及びOH), 5.39 (q, J=7.8Hz, 1H, CH), 1.80 (br s, 3H, CH₂), 1.03 (br s, 3H, CH₃): C₂₄H₂₂N₂O₄: C, 71.99; H, 5.03; N, 7.00

【0046】

【化9】



【0047】ヒドロキサム酸(1b); Phht<Abu-N(OH) (CHPh₂) 1bの調製

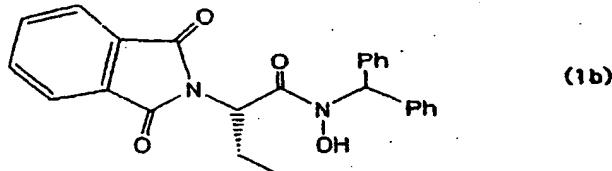
前記Step 2と3>に従い、CH₂Cl₂中の(S)

18

-N-フタロイル-2-アミノブチリル塩化物の0.1M溶液10mLにCH₂Cl₂ (4mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン (159mg, 0.8mmol) の溶液を添加した。反応混合物を1時間攪拌しi-Pr₂NEt (0.21mL, 1.2mmol) で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:5)により固体状のPhht<Abu-N(OH) (CHPh₂) (1b)を得た。ヒドロキサム酸(1b)をさらにエチルアセテート/ヘキサン(81mg, 24%)からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃, 染色) R_f=0.39; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.82 (br s, 4H, Ar-H), 7.17-7.32 (m, 10H, Ar-H), 6.77 (s, 1H, CHPh₂), 5.20 (q, 1H, CHCH₂), 2.33 (br s, 1H, CH₂), 0.94 (t, J=7.5Hz, CH₃): C₂₄H₂₂N₂O₄: C, 72.45; H, 5.35; N, 6.7; 検出: C, 72.42; H, 5.26; N, 6.73

【0048】

【化10】



【0049】ヒドロキサム酸(1c); Phht<Val-N(OH) (CHPh₂) の調製

前記Step 2と3>に従い、CH₂Cl₂中のPhht<Val-CIの0.1M溶液10mLにCH₂Cl₂ (4mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン (159mg, 0.8mmol) の溶液を添加した。反応混合物を1時間攪拌しi-Pr₂NEt (0.21mL, 1.2mmol) で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:5)により固体状のPhht<Val-N(OH) (CHPh₂) (1c)を得た。ヒドロキサム酸(1c)をさらにエチルアセテート/ヘキサン(190mg, 56%)からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:2, FeCl₃, 染色) R_f=0.29; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.83 (br s, 4H, Ar-H), 7.07-7.30 (m, 10H, Ar-H), 6.79 (s, 1H, CHPh₂), 4.92 (s, 1H, CH₂CO), 2.75/2.87 (m, 1H, CH₂), 1.06 (d, J=6.6Hz, 3H, CH₃), 0.84 (d, J=6.9Hz, 3H, CH₃): C₂₄H₂₂N₂O₄: C, 72.88; H, 5.6

50

特開2002-88046

20

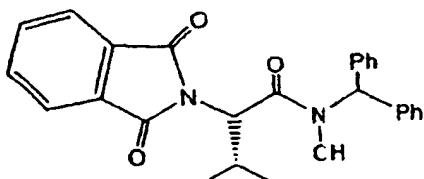
(11)

19

5 ; N、6. 54 ; 検出 : C、72. 87 ; H、5. 5
8 ; N、6. 56

【0050】

【化11】



(1c)

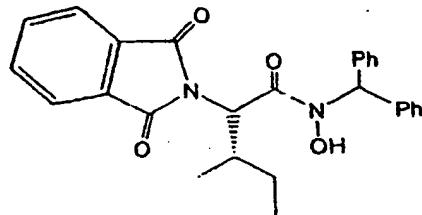
10

【0051】ヒドロキサム酸 (1d) ; Ph t < 11 e-N (OH) (CHPh2) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH₂Cl₂中のPh t < 11 e-CIの0. 1M溶液10mLにCH₂Cl₂(4mL)中のジフェニルメチルヒドロキシリアルミン(159mg, 0. 8mmol)の溶液を添加した。反応混合物を1時間攪拌しi-Pr₂NEt(0. 21mL, 1. 2mmol)で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:5後に1:3)により固体状のPh t < 11 e-N (OH) (CHPh₂) (1d)を得た。ヒドロキサム酸(1d)をさらにエチルアセテート/ヘキサン(171mg, 48%)からの再結晶化によって精製することもできる。TLC(エチルアセテート/ヘキサン=1:5, FeCl₃染色)R_f=0. 09; ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ_t: 8. 2 (br s, 4H, Ar-H), 7. 07-7. 40 (m, 10H, Ar-H), 6. 80 (s, 1H, CHPh₂), 5. 02 (d, J=9. 0Hz, CHCO), 2. 64 (br s, 1H, CHCH₃), 1. 37 (br s, 1H, CH₂), 1. 02 (d, J=9. 6Hz, CH₂CH), 0. 86 (t, J=8. 4Hz, CH₂CH₃): C₂₁H₂₆N₂O₄; C, 73. 28; H, 5. 92; N, 6. 33; 検出: C, 73. 28; H, 5. 92; N, 6. 33; 検出: C, 73. 29; H, 5. 79; N, 6. 31

【0052】

【化12】



(1d)

【0053】ヒドロキサム酸 (1e) ; Ph t < Leu-N (OH) (CHPh₂) の調製

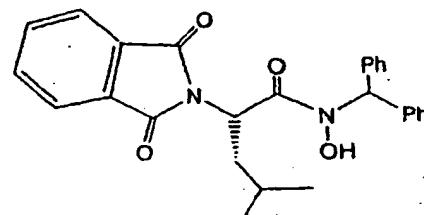
前記<Step 2と3>に従い、CH₂Cl₂中のPh t < Leu-CIの0. 1M溶液10mLにCH₂Cl₂(4mL)中のジフェニルメチルヒドロキシリアルミン(159mg, 0. 8mmol)の溶液を添加した。反

50

応混合物を1時間攪拌しi-Pr₂NEt(0. 19mL, 1. 1mmol)で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:6)により固体状のPh t < Leu-N (OH) (CHPh₂) (1e)を得た。ヒドロキサム酸(1e)をさらにエチルアセテート/ヘキサン(199mg, 56%)からの再結晶化によって精製することもできる。TLC(エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃染色)R_f=0. 49; ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ_t: C₂₁H₂₆N₂O₄; C, 73. 28; H, 5. 92; N, 6. 33; 検出: C, 73. 31; H, 5. 74; N, 6. 25

【0054】

【化13】



(1e)

20

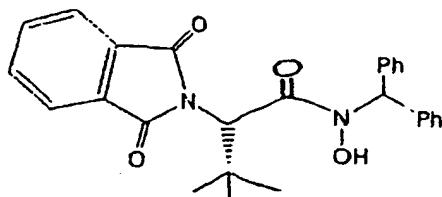
【0055】ヒドロキサム酸 (1f) ; Ph t < Tie-N (OH) (CHPh₂) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH₂Cl₂中のPh t < Tie-CIの0. 1M溶液10mLにCH₂Cl₂(4mL)中のジフェニルメチルヒドロキシリアルミン(159mg, 0. 8mmol)の溶液を添加した。反応混合物を1時間攪拌しi-Pr₂NEt(0. 19mL, 1. 1mmol)で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:9)により固体状のPh t < Tie-N (OH) (CHPh₂) (1f)を得た。ヒドロキサム酸(1f)をさらにエチルアセテート/ヘキサン(146mg, 41%)からの再結晶化によって精製することもできる。TLC(エチルアセテート/ヘキサン=1:9, FeCl₃染色)R_f=0. 08; ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ_t: 7. 82 (br s, 4H, Ar-H), 7. 16-7. 28 (m, 10H, Ar-H), 6. 78 (s, 1H, CHPh₂), 4. 96 (s, 1H, CHCO), 1. 14 (s, 9H, CH₃): ¹³C NMR(75MHz, CD₃OD) δ_t: C₂₁H₂₆N₂O₄; C, 73. 28; H, 5. 92; N, 6. 33; 検出: C, 73. 27; H, 5. 85; N, 6. 25

【0056】

【化14】

21



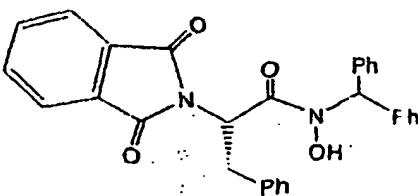
(11)

【0057】ヒドロキサム酸 (1g) ; Ph t < T r p - N (OH) (CHPh₂) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH₂Cl₂中のPh t < Ph e - C I の 0. 1 M 溶液 2. 5 mL に CH₂Cl₂ (10 mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン (3. 99 mg, 2. 0 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し i - Pr₂NEt (0. 44 mL, 2. 5 mmol) で冷却した。30 分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン = 1 : 4) により固体状のタイトル化合物を得た。ヒドロキサム酸 (1g) をさらにメタノール (6. 04 mg, 6. 3%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン = 1 : 3, FeCl₃, 染色) R_f = 0. 10; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7. 82 (b, s, 4H, Ar-H), 7. 06 - 7. 28 (m, 10H, Ar-H), 6. 8 (s, 1H, CHPh₂), 4. 96 (s, 1H, CHCO), 1. 14 (s, 9H, CH₃) ; ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ : C₁, H₁, N₁, O₁ ; C, 75, 61; H, 5. 08; N, 5. 88; 検出: C, 75, 59; H, 5. 05; N, 5. 80

【0058】

【化15】



(1g)

【0059】ヒドロキサム酸 (1h) ; Ph t < T r p - N (OH) (CHPh₂) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH₂Cl₂中のPh t < Trp - C I の 0. 1 M 溶液 1. 0 mL に CH₂Cl₂ (4 mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン (1. 59 mg, 0. 8 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し i - Pr₂NEt で冷却した。30 分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン = 1 : 3) により固体状のPh t < Trp - N (OH) (CHPh₂) (1i) を得た。ヒドロキサム酸 (1h) をさらにメタノール (5. 1 mg, 1. 2

(12)

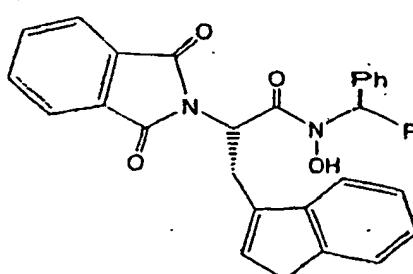
特開2002-88046

22

%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン = 1 : 1, FeCl₃, 染色) R_f = 0. 22; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7. 72 (s, 4H, Ar-H), 7. 58 (d, J = 6. 7 Hz, Ar-H), 7. 21 - 7. 32 (m, 12H, Ar-H), 6. 88 - 7. 05 (m, 3H, Ar-H), 6. 84 (s, 1H, CHPh₂), 5. 74 (dd, J = 5. 1, 10. 8 Hz, 1H, CHCO), 3. 82 - 3. 90 (m, 1H, CH₂C), 3. 62 - 3. 72 (m, 1H, CH₂C); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : C₁, H₁, N₁, O₁ ; C, 74, 55; H, 4. 89; N, 8. 15

【0060】

【化16】



(1h)

【0061】ヒドロキサム酸 (1i) ; Ph t < Lys (フタロイル) - N (OH) (CHPh₂) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH₂Cl₂中のPh t < Lys (フタロイル) - C I の 0. 1 M 溶液 1. 0 mL に CH₂Cl₂ (4 mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン (1. 59 mg, 0. 8 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し i - Pr₂NEt で冷却した。30 分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン = 1 : 2) により固体状のPh t < Lys (フタロイル) - N (OH) (CHPh₂) (1i) を得た。ヒドロキサム酸 (1i) をさらにメタノール (9. 5 mg, 20%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン = 1 : 1, FeCl₃, 染色) R_f = 0. 19; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7. 74 - 7. 78 (m, 10H, Ar-H), 7. 45 (m, 1H, Ar-H), 7. 10 - 7. 36 (m, 7H, Ar-H), 6. 74 (br s, 1H, CHPh₂), 5. 28 (q, J = 4. 5 Hz, CHCO); ¹³C NMR (CDCl₃) δ. 予想される分析: C₁, H₁, N₁, O₁ ; C, 71, 54; H, 4. 97; N, 7. 15; 検出: C, 69, 53; H, 4. 59; N, 6. 86

【0062】

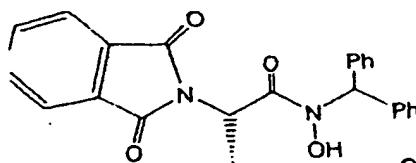
【化17】

特開2002-88046

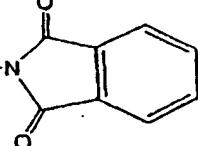
24

(13)

23



(1i)

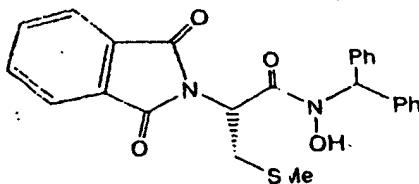


【0063】ヒドロキサム酸 (1j) ; Ph t < Met-N(OH) (CHPh₂) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH₂C₁₂中のPh t < Met-C₁の0.1M溶液1.0mLにCH₂C₁₂中のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し1-Pt, NEt₃で冷却した。0分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1: ロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1: 5)により固体状のPh t < Met-N(OH) (CH₅) により固体状のPh t < Met-N(OH) (CH₅) により固体状のPh t < Met-N(OH) (CH₅) を得た。ヒドロキサム酸 (1j) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (81mg, 24%) から再結晶化によって精製することができる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃, 染色) R_f = 0.39; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.81-7.84 (m, 4H, Ar-H), 7.15-7.35 (m, 10H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, CHPh₂), 5.56 (dd, J=4.2, 9.0Hz, 1H, CHCO), 2.46-2.66 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.05 (s, 3H, SCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : C₂₆ H₂₄N₂O₄S : C, 67.81; H, 5.25; N, 6.08; 検出: C, 67.81; H, 5.19; N, 6.05

【0064】

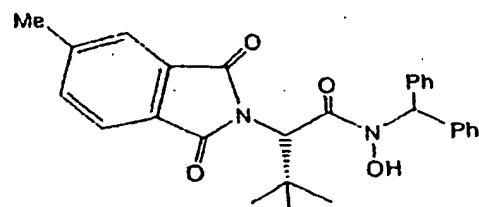
【化18】



(1j)

40

*



(1k)

【0067】ヒドロキサム酸 (1j) ; 3, 4, 5, 6-

Ph₂) の調製

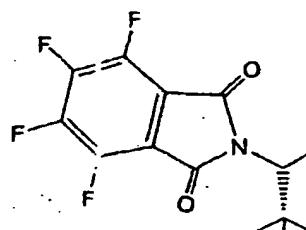
前記<Step 2と3>に従い、CH₂C₁₂中の3, テトラフルオロカロイル-Tle-N(OH) (CH₅) 50

(14)

特開 2002-88046

25

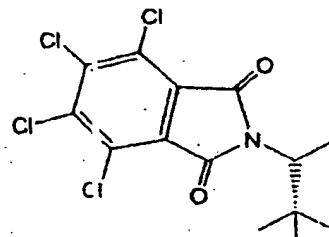
4, 5, 6-テトラフルオロフタロイル-T1e-C1の0.1M溶液10mLに、室温のCH₂C₁中のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌しI-Pr₂NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:2)により固体状の3, 4, 5, 6-テトラフルオロフタロイル-T1e-N(OH)(CHPh₂) (II)を得た。ヒドロキサム酸(II)をさらにエチルアセテート/ヘキサン(99mg, 25%)からの再結晶化によって精製する*10【化20】



(II)

*0069】ヒドロキサム酸(1m) 3, 4, 5, 6-テトラクロロフタロイル-T1e-II(OH)(CHPh₂)の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH₂C₁中の3, 4, 5, 6-テトラクロロフタロイル-T1e-C1の0.1M溶液10mLに、室温のCH₂C₁中のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌しI-Pr₂N_{Et}で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:2)により固体状の3, 4, 5, 6-テトラクロロフタロイル-T1e-N(OH)(CHPh₂) (14)を得た。ヒドロ※



(1m)

*0071】ヒドロキサム酸(1m) 2, 3-ジメチルマロニル-T1e-N(OH)(CHPh₂)の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH₂C₁中の2, 3-ジメチルマロニル-T1e-C1の0.1M溶液10mLに、室温のCH₂C₁中のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌しI-Pr₂N_{Et}で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:2)により固体状の2, 3-ジメチルマロニル-T1e-N(OH)(CHPh₂) (1n)を得た。ヒドロキサム酸(1n)をさらにエチルアセテート/ヘキサン(99mg, 25%)からの再結晶化によって精製することもできる。TLC(エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃, 染色) R_f=0.50

*こともできる。TLC(エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃, 染色) R_f=0.39; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.43(d, J=7.2Hz, 2H, Ar-H), 7.13-7.36(m, 8H, Ar-H), 6.74(s, 1H, CHPh₂), 4.55(s, 1H, CHCO), 1.14(s, 9H, CH₃). : C₂₁H₂₂F₄N₂O₄; C, 63.03; H, 4.31; N, 5.45

【0068】

【化20】

*キサム酸(1m)をさらにエチルアセテート/ヘキサン(99mg, 25%)からの再結晶化によって精製する

20 こともできる。TLC(エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃, 染色) R_f=0.39; ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.09-7.32(m, 10H, Ar-H), 6.76(s, 1H, CHPh₂), 4.94(s, 1H, CHCO), 1.15(s, 9H, CH₃). : C₂₁H₂₂C₁N₂O₄; C, 55.88; H, 3.82; N, 4.83; 検出: C, 52.86; H, 3.50; N, 4.27

【0070】

【化21】

39; ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.10-7.35(m, 10H, Ar-H), 6.78(s, 1H, CHPh₂), 4.75(s, 1H, CHCO), 1.94(s, 6H, C₂H₅), 1.07(s, 9H, CH₃). : C₂₁H₂₂N₂O₄; C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66; 検出: C, 71.42; H, 6.65; N, 6.60

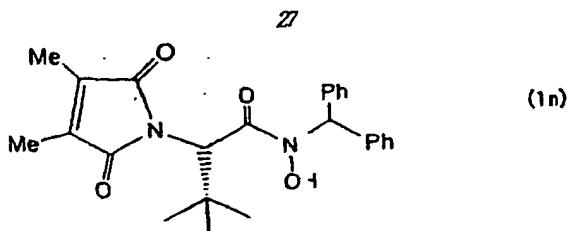
【0072】

【化22】

(15)

特開2002-88046

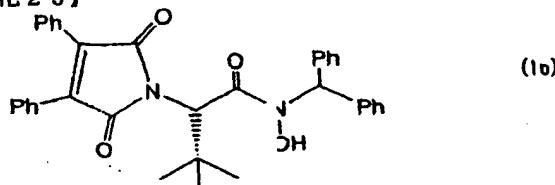
28



【0073】ヒドロキサム酸 (1o) : 2, 3-ジフェニルマロニル-Tle-N(OH) (CHPh_2) の調製
 前記<Step 2と3>に従い、 CH_2Cl_2 中の 2, 3-ジフェニルマロニル-Tle-C1 の 0. 1M 溶液 10 mL に、室温の CH_2Cl_2 中のジフェニルメチルヒドロキシリアルミンの 0. 5M 溶液を 4. 5 mL 添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー（エチルアセテート／ヘキサン = 1 : 2）により固体状の 2, 3-ジフェニルマロニル-Tle-N(OH) (CHPh_2) (1o) を得た。ヒドロキサム酸 (1o) をさらにエチルアセテート／ヘキサン (9.9 mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート／ヘキサン = 1 : 1, FeCl_3 染色) $R_f = 0. 39$; $^1\text{H NMR}$ (300MHz , CD_3OD) δ 7. 10 - 7. 30 (m, 20H, Ar-H), 6. 82 (s, 1H, CHPh_2), 4. 89 (s, 1H, CH_2O), 1. 17 (s, 3H, CH_3)。: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 77. 18; H, 5. 92; N, 5. 14; 検出: C, 77. 15; H, 5. 84; N, 5. 07

【0074】

【化23】



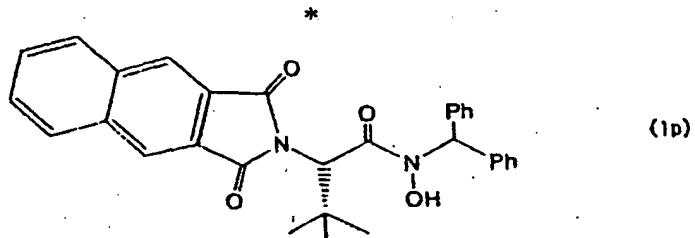
* 【0075】ヒドロキサム酸 (1p) : 2, 3-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (CHPh_2) の調製

前記<Step 2と3>に従い、 CH_2Cl_2 中の 2, 3-ナフタレンジカルボニル-Tle-C1 の 0. 1M 溶液 10 mL に、室温の CH_2Cl_2 中のジフェニルメチルヒドロキシリアルミンの 0. 5M 溶液を 4. 5 mL 添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー（エチルアセテート／ヘキサン = 1 : 2）により固体状の 2, 3-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (CHPh_2) (1p) を得た。ヒドロキサム酸 (1p) をさらにエチルアセテート／ヘキサン (9.9 mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート／ヘキサン = 1 : 1, FeCl_3 染色) $R_f = 0. 39$; $^1\text{H NMR}$ (300MHz , CD_3OD) δ 8. 37 (s, 2H, Ar-H), 8. 17 - 8. 20 (m, 2H, Ar-H), 7. 74 - 7. 77 (m, 2H, Ar-H), 7. 20 - 7. 31 (m, 5H, Ar-H), 7. 06 (s, 5H, Ar-H), 6. 82 (s, 1H, CHPh_2), 5. 04 (s, 1H, CH_2O), 1. 18 (s, 9H, CH_3)。予想される分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 75. 59; H, 5. 73; N, 5. 69

【0076】

【化24】

30



【0076】ヒドロキサム酸 (1q) : 1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (CHPh_2) の調製

前記<Step 2と3>に従い、 CH_2Cl_2 中の N-フタロイルアラニンの酸塩化物溶液 10 mL に、室温の CH_2Cl_2 中のジフェニルメチルヒドロキシリアルミンの 0. 5M 溶液を 4. 5 mL 添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ で冷却した。30分後、抽出及

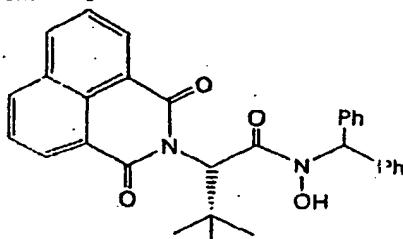
びカラムクロマトグラフィー（エチルアセテート／ヘキサン = 1 : 2）により固体状の 1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (CHPh_2) (1q) を得た。ヒドロキサム酸 (1q) をさらにエチルアセテート／ヘキサン (9.9 mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート／ヘキサン = 1 : 1, FeCl_3 染色) $R_f = 0. 39$; $^1\text{H NMR}$ (300MHz , CD_3OD) δ 8. 50 (b

29

r. s., 2H, Ar-H)、8.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar-H)、7.82 (t, J = 9.6 Hz, 2H, Ar-H)、7.22-7.31 (m, 5 H, Ar-H)、6.98-7.18 (m, 5 H, Ar-H)、6.83 (s, 1 H, CHPh₂)、5.77 (s, 1 H, CHCO)、1.18 (s, 9 H, CH₃)。 : C, H, N, O : C, 75.59; H, 5.73; N, 5.69

【0077】

【化25】



(1q)

【0078】ヒドロキサム酸 (1r) ; 4-ブロモ-1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (CHPh₂) の調製

前記<Step 2と3>に従い, CH₂C₁, 中の4-ブロモ-1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-CI 1M 溶液 10 mL に、室温の CH₂C₁, 中のジフ*

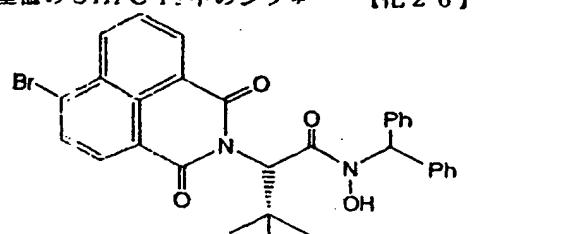
(16)

特開2002-88046

30

*エニルメチルヒドロキシルアミンの0.5 M 溶液を4.5 mL 添加した。反応混合物を1時間攪拌し i-Pr₂N_Et で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の4-ブロモ-1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (CHPh₂) (1r) を得た。ヒドロキサム酸 (1r) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99 mg, 2.5%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃染色) R_f = 0.39; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.50-8.66 (2ビーカー, 2H, Ar-H)、8.34 (br s, 1H, Ar-H)、8.15 (d, J = 8.4 Hz, Ar-H)、7.94 (t, J = 7.5 Hz, Ar-H)、7.22-7.31 (m, 5 H, Ar-H)、7.01-7.09 (m, 5 H, Ar-H)、6.81 (s, 1 H, CHPh₂)、5.75 (s, 1 H, CHCO)、1.18 (s, 9 H, CH₃)。: C, H, N, O : C, 65.15; H, 4.76; N, 4.9

10 20 検出: C, 65.12; H, 4.55; N, 4.73
【0079】
【化26】



(1r)

【0080】ヒドロキサム酸 (1s) ; 9, 10-ジヒドロ-9, 10-エテノアントラセン-11, 12-ジカルボニル-Tle-N(OH) (CHPh₂) の調製

前記<Step 2と3>に従い, CH₂C₁, 中の 9, 10-ジヒドロ-9, 10-エテノアントラセン-11, 12-ジカルボニル-Tle-CI 1M 溶液 10 mL に、室温の CH₂C₁, 内のジフニルメチルヒドロキシルアミンの0.5 M 溶液を4.5 mL 添加した。反応混合物を1時間攪拌し i-Pr₂N_Et で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の 9, 10-

-ジヒドロ-9, 10-エテノアントラセン-11, 12-ジカルボニル-Tle-N(OH) (CHPh₂) (1s) を得た。ヒドロキサム酸 (1s) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99 mg, 2.5%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃染色) R_f = 0.39; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.01-7.46 (m, ?)。: C, H, N, O : C, 78.15; H, 5.67; N, 4.93

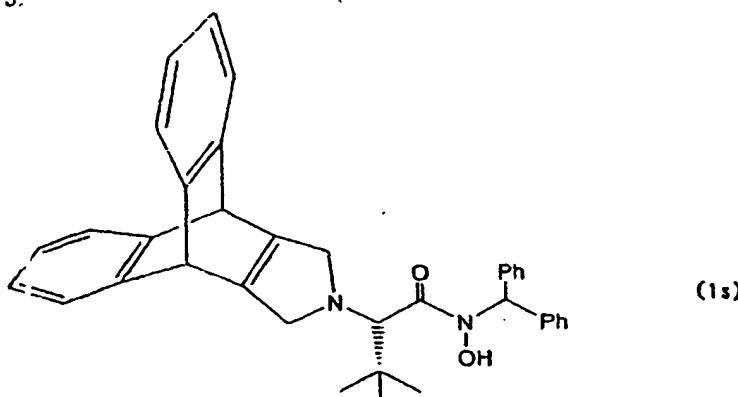
40 【0081】
【化27】

(17)

特開2002-88046

3.

32



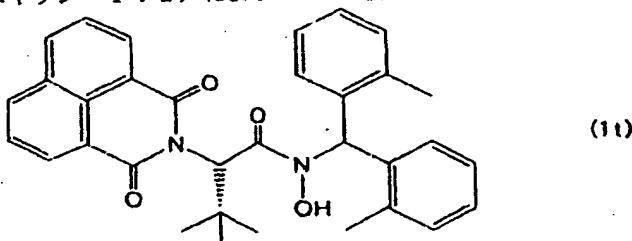
【0082】ヒドロキサム酸 (11) ; 1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (CH(o-トリル),) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH₂C₁:中の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-CIの0. 1M溶液10mLに、室温のCH₂C₁:中のビス(o-トリル)メチルヒドロキシルアミンの0. 5M溶液を4. 5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌しi-Pr₂NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラ

*固体状の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (CH(o-トリル),) (11)を得た。ヒドロキサム酸 (11)をさらにエチルアセテート/ヘキサン(99mg, 25%)からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃染色) R_f=0. 39; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: C, 7.6, 13; H, 6, 20; N, 5, 38

【0083】

【化28】



【0084】ヒドロキサム酸 (11) ; 1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (CH(o-イソプロピルフェニル),) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH₂C₁:中の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-CIの0. 1M溶液10mLに、室温のCH₂C₁:中のビス(o-イソプロピルフェニル)メチルヒドロキシルアミンの0. 5M溶液を4. 5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌しi-Pr₂NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:2)により固体状の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (CH(o-イソプロピルフェニル),) (11)を得た。ヒドロキサム酸 (11)をさらにエチルアセテート/ヘキサン(99mg, 25%)からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃染色) R_f=0. 39; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, OD) δ: R, 5.9 (d, J=4. 2Hz, 1H, Ar-H), 8. 47 (d, J=7. 2Hz, 1H, Ar-H), 8. 41 (d, J=4. 5Hz, 1H, Ar-H),

8. 38 (d, J=4. 2Hz, 1H, Ar-H), 7. 84 (appro. q, J=7. 5, 15. 3Hz, 2H, Ar-H), 7. 36 (s, 1H, Ar-H), 7. 34 (d, 1H, Ar-H), 7. 23 (t, d, J=6. 3, 2. 1Hz, 1H, Ar-H), 7. 16 (d, J=7. 8Hz, 1H, Ar-H), 7. 07 (t, J=6. 9Hz, 1H, Ar-H), 6. 98-7. 02 (m, 2H, Ar-H及びCHAr₂), 6. 86 (d, J=7. 8Hz, 1H, Ar-H), 6. 58 (t, J=7. 2Hz, 1H, Ar-H), 5. 74 (s, 1H, CHCO), 3. 20 (quinte t, J=6. 9Hz, 1H, CHCH₃), 2. 98 (quinte t, J=6. 9Hz, 1H, CHC₂H₅), 1. 26 (d, J=6. 9Hz, 3H, CH₂CH), 1. 13-1. 17 (m, 12H, CH₂CH, CH₂C), 1. 06 (d, J=6. 6Hz, 3H, CH₂CH), 0. 88 (d, J=6. 9Hz, 3H, CH₂CH), C, H, N, O: C, 77. 06; H, 6. 99; N, 4. 86; 検出: C, 76. 99; H, 7. 51; N, 50 4. 65

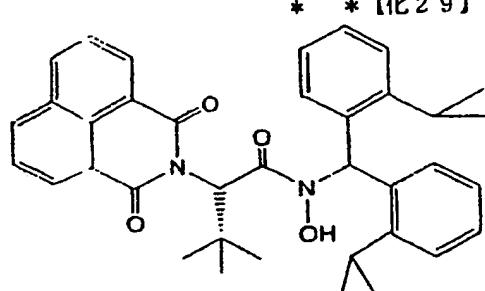
(18)

特開2002-88046

33

34

【0085】



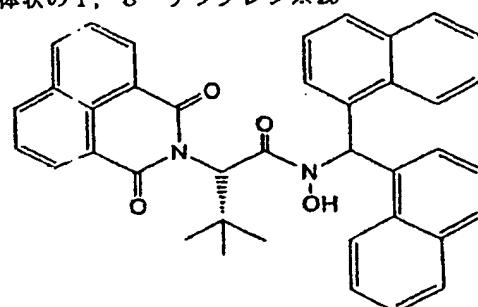
(1u)

【0086】ヒドロキサム酸 (1v) ; 1, 8-ナフタレンジカルボニル- α -Tle-N(OH) (CH_3 (3, 5-ジ- α -tert-ブチルフェニル) α) の調製
前記<Step 2と3>に従い、 CH_2Cl_2 中の 1, 8-ナフタレンジカルボニル- α -Tle-CI の 0. 1M 溶液 10 mL に、室温の CH_2Cl_2 中のビス (3, 5-ジ- α -tert-ブチルフェニル) メチルヒドロキシルアミンの 0. 5M 溶液を 4. 5 mL 添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン = 1 : 2) により固体状の 1, 8-ナフタレン※20

10※ジカルボニル- α -Tle-N(OH) (CH_3 (3, 5-ジ- α -tert-ブチルフェニル) α) (1v) を得た。ヒドロキサム酸 (1v) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (9.9 mg, 2.5%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン = 1 : 1, FeCl_3 染色) R_f = 0. 39; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ . : $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_4$: C, 7.8, 7.3; H, 8.43; N, 3.91; 検出:

【0087】

【化30】



(1w)

【0088】ヒドロキサム酸 (1w) ; 1, 8-ナフタレンジカルボニル- α -Tle-N(OH) (CH_3 (ナフサ-1-基) α) の調製
前記<Step 2と3>に従い、 CH_2Cl_2 中の 1, 8-ナフタレンジカルボニル- α -Tle-CI の 0. 1M 溶液 10 mL に、室温の CH_2Cl_2 中のジ (ナフサ-1-基) メチルヒドロキシルアミンの 0. 5M 溶液を 4. 5 mL 添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン = 1 : 2) により固体状の 1, 8-ナフタレンジカルボニル- α -Tle-N(OH) (CH_3 (ナフサ-1-基) α) (1w) を得た。

ヒドロキサム酸 (1w) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (9.9 mg, 2.5%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン = 1 : 1, FeCl_3 染色) R_f = 0. 39; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , OD) δ 8.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H, Ar-H), 8.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H, Ar-H), 8.20 (s, 1H, CHAr), 7.76-7.93 (m, 6H, Ar-H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.36-7.50 (m, 5H, Ar-H), 7.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (t, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 5.84 (s, 1H, CHCO), 1.20 (s, 9 H , CH_3)。予想される分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 79.03; H, 5.44; N, 4.73

【0089】

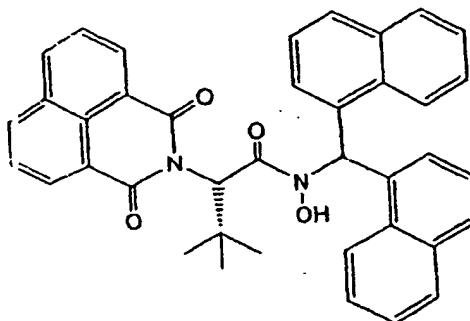
【化31】

特開 2002-88046

36

(19)

35



(1w)

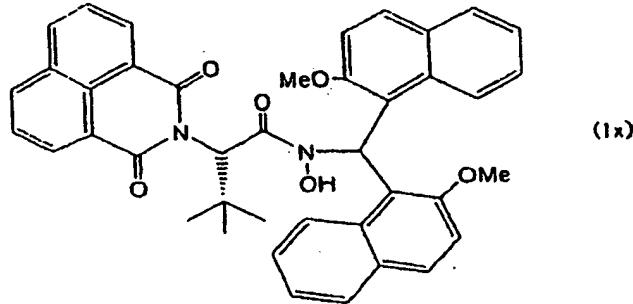
【0090】ヒドロキサム酸 (1x) ; 1, 8-ナフタレニジカルボニル-Tle-N(OH) (CH₂ (2-メトキシナフサ-1-基) フェニル) の調製
前記<Step 2と3>に従い、CH₂C₁中の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-C₁の0. 1M溶液10mLに、室温のCH₂C₁中のジフェニルメチルメチルヒドロキシリアルアミンの0. 5M溶液を4. 5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し*i*-Pr₂NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:2)により固体状の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (化32)を得た。

【0091】

【化32】

10*H) (CH₂ (2-メトキシナフサ-1-基) フェニル)

,) (1x)を得た。ヒドロキサム酸 (1x)をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%)からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃染色) R_f=0. 39; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: C₄, H₁, N₂O₄; C, 75. 44; H, 5. 56; N, 4. 29; 検出: C, 74. 51; H, 5. 49; N, 4. 24



(1x)

【0092】ヒドロキサム酸 (1y) ; 1, 8-ナフタレニジカルボニル-Tle-N(OH) (フルオレニル) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH₂C₁中の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-C₁の0. 1M溶液10mLに、室温のCH₂C₁中のフルオレニルヒドロキシリアルアミンの0. 5M溶液を4. 5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し*i*-Pr₂NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:2)により固体状の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH) (フルオレニル) (1y)を得た。ヒドロキサム酸 (1y)をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%)からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃染色) R_f=0. 39; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: C₄, H₁, N₂O₄; C, 75. 90; H, 5. 34; N, 5. 71; 検出:

OD) δ 8. 68 (br s, 2H, Ar-H), 8. 50 (br s, 2H, Ar-H), 7. 84 (br s, 2H, Ar-H), 7. 66 (d, J=6. 9Hz, 1H, Ar-H), 7. 59 (d, J=7. 5Hz, 1H, Ar-H), 7. 49 (d, J=7. 2Hz, 1H, Ar-H), 7. 44 (d, J=7. 8Hz, 1H, Ar-H), 7. 28-7. 38 (m, 2H, Ar-H), 7. 18 (t, J=6. 9Hz, 1H, Ar-H), 6. 98 (t, J=7. 2Hz, 1H, Ar-H), 6. 67 (s, 1H, CHAr₂), 5. 75 (s, 1H, CHCO), 1. 28 (s, 9H, CH₃); :C₄, H₁, N₂O₄; C, 75. 90; H, 5. 34; N, 5. 71; 検出:

【0093】

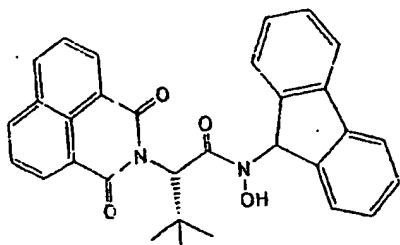
【化33】

特開2002-88046

38

37

(20)



(11)

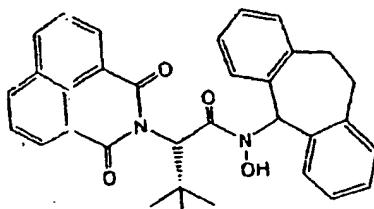
[0094] ヒドロキサム酸 (11) : 1, 8-ナフタレンジカルボニル-Ti-e-N(OH) (2, 2-エスレンジフェニルメチル) の調製
前記<Step 2と3>に従い、CH₂C₁中の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Ti-e-C₁の0. 1M 溶液10mLに、室温のCH₂C₁中のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0. 5M 溶液を4. 5mL 添加した。反応混合物を1時間攪拌し i-Pr₂NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルアセテート/ヘキサン=1:2)により固体状のヒドロキサム酸 (11)を得た。
(2, 2-エスレンジフェニルメチル) (12)を得た。
ヒドロキサム酸 (11) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (9:9 mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアミテート/ヘキサン=1:1, FeCl₃染色) R_f=0. 39; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8. 42 (br s, 2H, Ar-H), 8. 29 (d, J=8. 4Hz, 2*

*H, Ar-H), 7. 76 (t, J=7. 8Hz, 2H, Ar-H), 7. 50-7. 53 (m, 1H, Ar-H), 7. 45 (d, J=7. 5Hz, 1H, Ar-H), 7. 15 (dd, J=3. 3, 5. 7Hz, 2H, Ar-H), 7. 02-7. 07 (m, 2H, Ar-H), 6. 98 (td, J=1. 5, 7. 5Hz, 1H, Ar-H), 6. 85-6. 87 (2ビーグが重なり合った, 2H, Ar-H及びCHAr₂), 5. 56 (s, 1H, CHCO), 3. 20 (dd, J=9. 3, 1. 15, 0Hz, 1H, CH₂), 2. 70 (dd, J=2. 4, 9. 6, 1. 15, 3Hz, 1H, CH₂), 2. 52 (ddd, J=2. 4, 9. 3, 1. 5, 0. 9Hz, 1H, CH₂), 1. 17 (s, 9H, CH₃)。予想される分析: C₂₁H₂₀N₂O₄; C, 76. 43; H, 5. 53; N, 5. 40; 検出: C, 75. 16; H, 5. 94; N, 5. 32

[0095]

[化34]

20



(12)

[0096] 実施例3 (ヒドロキシリアミンの合成; 方法1)
ヒドロキサム酸の合成に用いるヒドロキシルアミンを以下の反応式により合成した。
<Step 1> 三口フラスコにジムロート冷却管と滴下ロートと三方コックを取り付け、十分乾燥させ不活性ガス雰囲気下とし、削状マグネシウム (Mg) とマグネシウムが漫漬する程度のTHFを入れた。滴下ロートにアリールハライド[?]のTHF溶液を入れ、滴下ロートからこの溶液のだいたい1割程度の盐の溶液を加えた。しばらく攪拌を行っていると反応容器が発熱してくることにより反応が開始したことを確認し、残りのアリールハライドのTHF溶液をゆっくりと滴下し、全て滴下し

放ったら反応温度を60℃に昇温して数時間攪拌を続けて反応を完結させた。反応溶液を室温くらいまで冷却し、蝶塗エチル (HCOOEt) をゆっくりと添加した。再び反応温度を60℃まで昇温し6時間攪拌を行つた後、室温に冷却して、反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液に流し込み、ジエチルエーテルで3回抽出を行い、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させる。溶液をロータリーエバボレーターで濃縮し、ヘキサンを加えることにより固体を析出させ、アルコール[8]の粗生成物を得た。收率は~100%であった。

[0097]

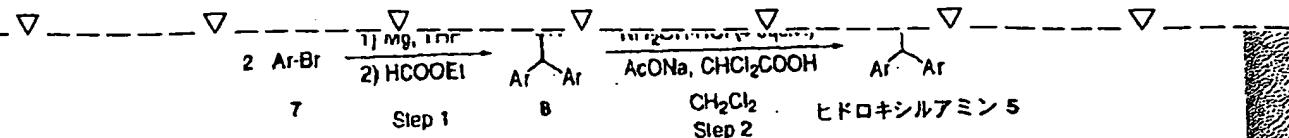
[化35]

40

(21)

特開2002-88046

40

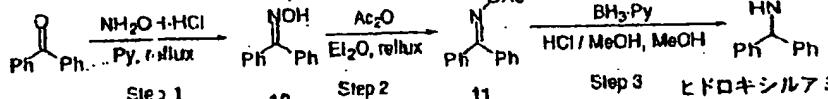


【0088】<Step 2> ジクロロメタンに酢酸ナトリウム (AcONa) (6.56mg, 2mmol) とジクロロ酢酸 (CHCl₂COOH) (2.0mL, 2.4mmol) を加え、溶液になるまで室温で攪拌する。この溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 (NH₂OH·HCl) (5.56mg, 8mmol) を加え、1時間室温で攪拌し、得られた白色懸濁液にアルコール【8】のジクロロメタン溶液を添加した。反応時間はアルコールの種類により異なり、反応が平衡に達するまで早いものは2時間、長いものでは数日を要した。反応溶液に氷を加え続いて炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加えて反応溶液を中和した。これを分液ロートに流し込み、ジクロロメタンを使って3回抽出操作を行い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバボレーターを使って溶液を濃縮し、ヘキサンを加えることにより結晶を析出させた。結晶がうまく析出しない場合は一度カラムクロマトグラフィーをかけ、精製することにより析出させた。ヒドロキシルアミン【5】が粗生成物として収率～50%で得られた。

【0089】ビス(0-トリル)メチルヒドロキシルアミン: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.16–7.21 (m, 6H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, CHN), 5.20 (br s, 2H, NHOH, D₂Oエクスチエンジ)

【0075】ビス(2-イソプロピルフェニル)メチルヒドロキシルアミン: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.25–7.35 (m, 6H, Ar-H), 7.16 (td, J=7.8, 1.5Hz, 2H, Ar-H), 5.87 (s, 1H, CHN), 3.20–3.32 (m, J=6.1Hz, 2H, CHCH₃), 1.04 (d, J=6.9Hz, 6H, CH₃)

【0100】ビス(3,5-ジ-i-tert-ブチルフェニル)メチルヒドロキシルアミン: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.32 (t, J=1.5Hz, 2H, Ar-H), 7.29 (d, J=1.5Hz, 4H, Ar-H), 5.22 (s, 1H, CHN), 3.1*



【0106】<Step 1> オキシム【10】と酢酸無水物とエーテルを混合し、時間差流し、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に流し込み、エーテルで3回抽出操作を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去することにより白色の固体を得て、これをエーテルから再結晶することにより、O-アセチルオキシム【11】が収率85%で得られた。

* 3.0 (s, 12H, CH₃)

【0101】ジ(ナフサ-1-yl)メチルヒドロキシルアミン: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.13–8.17 (m, 2H, Ar-H), 7.88–7.95 (m, 3H, Ar-H), 7.82 (d, J=7.8Hz, 2H, Ar-H), 7.58 (d, J=7.2Hz, 2H, Ar-H), 7.41–7.53 (m, 5H, Ar-H), 6.83 (s, 1H, CHN)

【0102】ビス(2-メトキシナフサ-1-yl)メチルヒドロキシルアミン: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J=8.7Hz, 2H, Ar-H), 7.76 (t, J=9.0Hz, 4H, Ar-H), 7.37 (td, J=8.4, 6.9, 1.5Hz, 2H, Ar-H), 7.26–7.32 (m, 4H, Ar-H), 6.95 (s, 1H, CHN), 5.45 (br s, 2H, NHOH), 3.80 (s, 6H, CH₃)

【0103】2,2'-エチレンジフェニルヒドロキシルアミン: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, J=7.2Hz, 2H, Ar-H), 7.14–7.25 (m, 6H, Ar-H), 5.38 (br s, 1H), 5.08 (s, 1H, CHN), 4.45 (br s, 1H), 3.67–3.78 (m, 2H, CH₂), 2.84–2.94 (m, 2H, CH₃)

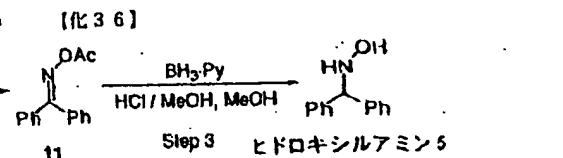
【0104】実施例4 (ヒドロキシルアミンの合成: 方法2)

ヒドロキサム酸の合成に用いるヒドロキシルアミンを以下の反応式により合成した。

<Step 1> 反応容器にケトン【9】とヒドロキシルアミン塩酸塩とピリジンを加え塊流し、反応が終了した後に室温まで冷却し、反応混合物を冷水に流し込み白色の沈殿を滤過・分離して白色固体のオキシム【10】を收率～100%で得た。

【0105】

【化36】



【0107】<Step 3> O-アセチルオキシム

41

[11]をメタノールに溶解させ、ボランーピリジンコンプレックス ($BH_3 \cdot Py$) を添加し、反応容器を氷水に浸漬・冷却し、そこへ塩酸のメタノール溶液を滴下した。滴下終了後さらにその温度で5分間攪拌した後、氷水の浸漬槽から取り出し、自然に室温まで昇温するまで反応を継続した。泡がでなくなったら反応液を0℃に冷却し、炭酸ナトリウム水溶液を用いて中和した後、分液ロートに流し込み、ジクロロメタンで3回抽出操作を行い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をロータリーエバポレーターで留去した後、反応混合物をカラムクロマトグラフィーを用いて精製してヒドロキシルアミン^{*}

(22)

特開2002-88046

42

*ミン[5]を収率88%で得た。

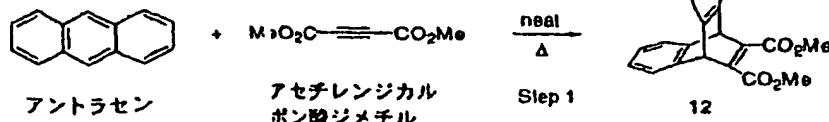
【0108】実施例5 (カルボン酸無水物の合成)

ヒドロキサム酸の合成に用いるカルボン酸を以下の反応式により合成した。

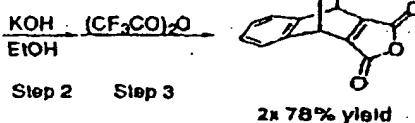
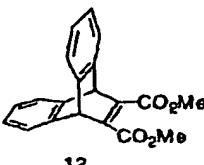
<Step 1> アントラセンとアセチレンジカルボン酸ジメチルをニートで混合し、発熱が終わってからゆっくりと温度を上昇させていき反応を完結させ、反応混合物を室温までに冷却し、析出してくる固体[12]を濾過した。

【0109】

【化37】



Step 1



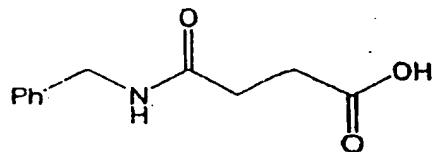
2x 78% yield

2. 54-2. 56 (m, 2H, CH₂CH₂)

【0112】

【化38】

30

【0113】(PhCH₂NH-Suc-Glyの調製)攪拌したN-ベンジルコハク酸アミドの懸濁液(414mg, 2mmol)及びCH₂C₁₂(4mL)内のGly-O-t-Bu·HClに(369mg, 2.2mmol)に0.24mLのN-メチルモルフォリン(23mg, 2.2mmol)を室温で添加すると反応混合物は透明な溶液になった。CH₂C₁₂(2mL)内のジデクロヘキシルカルボジイミド(DCC)(454mg,40 2.2mmol)溶液を添加し、12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過水を水に注ぎCH₂C₁₂と一緒に抽出した。その結果生じた固体をトルエンで乾燥し、粗い白い固体PhCH₂NH-Suc-Gly-O-t-Buを得て、これをそのまま次の反応に使用した。TLC(クロロフォルム/メタノール/酢酸=90:8:2)

R_f=0.59; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.38 (m, 5H, Ar-H), 5.98 (br s, 1H, NH), 4.47 (d, J=5.7Hz, 2H, CH₂P), 2.73-2.77 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.90 (d, J=7.2Hz, 2H, CH₂CO), 3.90 (d, J=7.2Hz, 2H, CH₂CO)

50

(23)

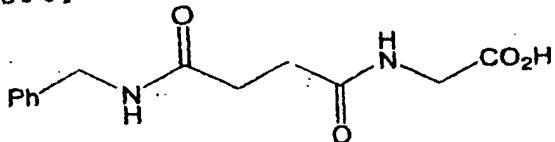
43

H, CH₂Ph), 2, 54-2, 64 (m, 4H, C₂H, CH₂), 1, 47 (s, 9H, CH₃)

【0114】上記 PhCH₂NH-Suc-Gly-O-t-Bu に 2mL のトリフルオロ酢酸を添加した。12時間攪拌した後、揮発性液体を減圧下で取り除き残留物を乾燥させた。ジエチルエーテルを添加して固化し、次式で示す PhCH₂NH-Suc-Gly (500mg, 95%)を得た。TLC (クロロフォルム/メタノール/酢酸 = 90:8:2) R_f = 0.23; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (t, J = 6 Hz, 1H, NH), 7.21-7.32 (m, 5H, Ar-H), 4.24 (d, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 3.72 (d, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 2.38 (s, 4H, CH₂CH₂)

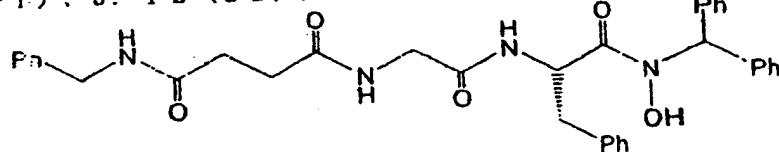
【0115】

【化39】



【0116】[Phe-N(OH)(CHPh₂)] の調製

EtOH (20mL) 中で攪拌した Ph^t_{Phe-N(OH)(CHPh₂)} の溶液 1g (953mg, 2mmol) に 97μL (101mg, 2mmol) のヒドラジン-水化物を 0°C で添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌後、更にヒドラジン-水化物 (97μL, 2mmol) を添加し 7 時間攪拌した。反応混合物の揮発性溶剤を減圧下で取り除き、残留物をカラムクロマトグラフィーでシリカゲル 60 エキストラ精製 (アセトン/ヘキサン = 1:2) 上で精製して、白い固体 (4.92g, 7.1%) の Phe-N(OH)(CHPh₂) を得た。TLC (アセトン/ヘキサン = 1:2, FeCl₃ 染色) R_f = 0.10; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.32 (m, 15H, Ar-H), 7.13-7.17 (m, 2H, NH₂), 7.04 (s, 1H, CHPh₂), 3.89 (br s, 1H, CHCO), 3.27 (dd, J = 6.6, 14.4 Hz, 1H, CH₂CO), 3.12 (dd, J = 4.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.12 (dd, J = *



【0120】実施例 6 (不斉エポキシ化反応: 反応 1)

光学活性ヒドロキサム酸を用いて、バナジウム触媒を用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応を以下の反応式により行った。反応容器にトルエン (4.2mL) とヒドロキサム酸 1g (4.063mg, 0.063mmol) を加え、必要に応じて加熱し、溶解させた。この

(23)

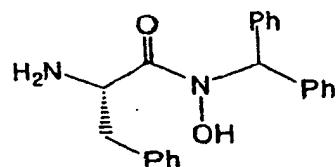
特開 2002-88046

44

* 4, 8, 14, 4 Hz, 1H, CH₂Ph)

【0117】

【化40】

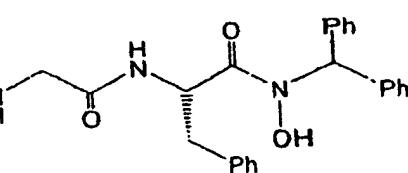


【0118】[PhCH₂NH-Suc-Gly-Phe-N(OH)(CHPh₂)] の調製

CH₂Cl₂ (1mL) 内の DCC 溶液 (2.27mg, 1.1mmol) を、PhCH₂NH-Suc-Gly (2.64mg, 1mmol) 及び CH₂Cl₂ (10mL) 内の Phe-N(OH)(CHPh₂) (3.40mg, 1mmol) の攪拌した懸濁液に添加した。攪拌して 28 時間後、反応混合物を濾過し、濾過水の溶剤を減圧下で蒸発させた。CH₂Cl₂ を残留物に添加して濾過によつて取り除いた白い固体を沈殿させた。濾過水の溶剤を減圧下で取り除いた。残留物をシリカゲル 60 エキストラピュア上のカラムクロマトグラフィー (THF/ヘキサン = 1:1) で精製し、次式で示すヒドロキサム酸 PhCH₂NH-Suc-Gly-Phe-N(OH)(CHPh₂) (4.81mg, 81%) を得た。TLC (アセトン/ヘキサン = 1:2, FeCl₃ 染色) R_f = 0.09; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H, OH), 8.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NHCH₂), 8.06 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NHCH₂), 8.02 (t, J = 8.7 Hz, 1H, NHCH), 7.14-7.36 (m, 20H, Ar-H), 6.71 (s, 1H, CHPh₂), 5.16 (dt, J = 3.0, 8.4 Hz, CH₂CH₂), 4.23 (d, J = 5.7 Hz, 2H, PhCH₂N), 3.64 (dq, J = 5.7, 19.5 Hz, 2H, PhCH₂CH), 3.10 (dd, J = 3.0, 13.5 Hz, 1H, COCH₂NH), 2.36 (s, 4H, CH₂CH₂)

【0119】

【化41】



溶解液にトリイソプロピロキシバナジル VO (O-i-Pr)₃ (0.042mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、反応溶液を 0°C まで冷却した後、7.8% tert-ブチル過酸化水素化物 (TBHP) (0.73mL, 6.3mmol) とアリルアルコール (8.83mg, 4.2mmol) を加え、そのままの温度で攪拌を続

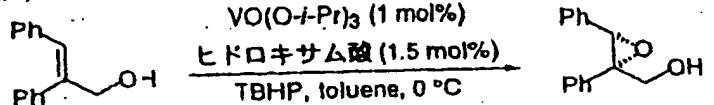
(24)

特開2002-88046

45

反応が終了したことを確認し、その後、反応溶液に硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、1時間攪拌し、ゆっくりと室温まで昇温し、分液ロートに流し込んだ。エテルで抽出操作を3回繰り返し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ここで少量の反応溶液を採取し、シリカゲルのショートカラムにかけて、光学純度の決定用の液を調製した。光学純度はHPLCを用いて決定した。

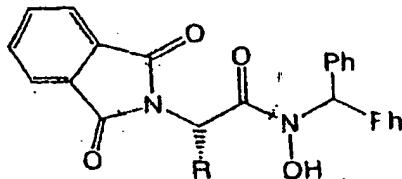
HPLC; column, AS; hexane/ i -PrOH = 9 *



【0122】上記不斉エポキシ反応において、ヒドロキサム酸として、ヒドロキサム酸(1g)を用いるとエポキアルコール(91% ; 62% ee)が得られ、前記実例5記載のペプチドベースのヒドロキサム酸を用いるエポキシアルコール(95% ; 11% ee)が得られる。また、次式(III)に示されるヒドロキサム酸においてアミノ酸部分(R部分)を種々変化させた、前記ヒドロキサム酸(1a)～(1j)を用いた場合の結果を図1に示す。図1の結果から、R部分がtert-ブチル基のヒドロキサム酸(1f)を用いた場合がエナンチオ選択性に優れていたことがわかった。

【0123】

【0124】



(III)

20

【0125】

【0126】

【0127】

【0128】

【0129】

【0130】

【0124】そこで、次式(IV)に示されるヒドロキサム酸においてアミノ酸の窒素上の保護基部分を種々変化させた、前記ヒドロキサム酸(1f)及び(1k)～(1s)を用いた場合の結果を図2に示す。図2の結果から、前記保護基部分が1,8-ナフタレンジカルボニル基のヒドロキサム酸(1q)を用いた場合がエナンチオ選択性に優れていることがわかった。

【0125】

【0126】

【0127】

【0128】

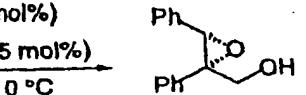
【0129】

【0130】

(24) 46
*/1; flow rate = 0.2 ml/min; 220 nm:
40 min, 44 min). 有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1:2)で精製してエポキシアルコールを得た。また、収率は単離収率で示した。

【0121】

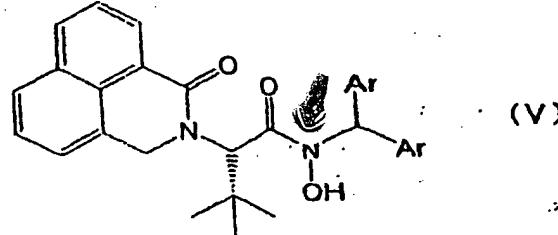
【化42】



【0126】統いて、次式(V)に示されるヒドロキサム酸においてヒドロキシルアミン部分を種々変化させた、前記ヒドロキサム酸(1q)及び(1l)～(1z)を用いた場合の結果を図3に示す。図3の結果から、前記ヒドロキシルアミン部分がジ(ナフト-1-イル)メチル基のヒドロキサム酸(1w)を用いた場合がエナンチオ選択性に優れていることがわかった。すなわち前記式(1l)で表されるヒドロキサム酸(1w)を用いるとエポキシアルコール(96% ; 95% ee)が得られることがわかった。

【0127】

【化45】



30

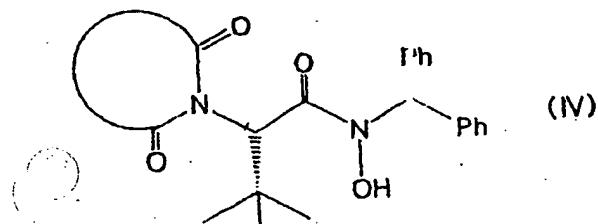
【0128】実施例7(不斉エポキシ化反応: 反応2)

光学活性ヒドロキサム酸を用いて、バナジウム触媒を用いるアルコールの不斉エポキシ化反応を以下の反応式により行った。反応は上記A-6と同一条件で行った。光学純度の決定は生成物のエポキシアルコールを単離した後にそれぞれの基質に従ってHPLCあるいはGLCを用いて決定した。

【0129】

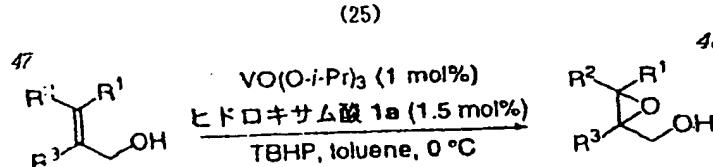
【化46】

40



(IV)

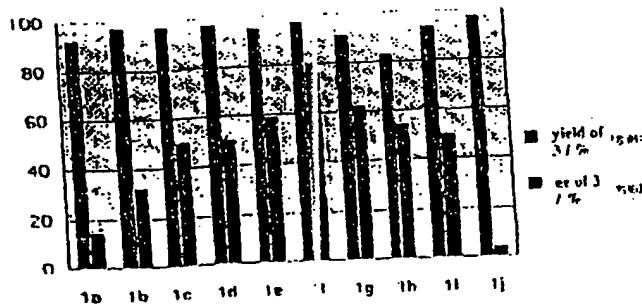
特開2002-88046



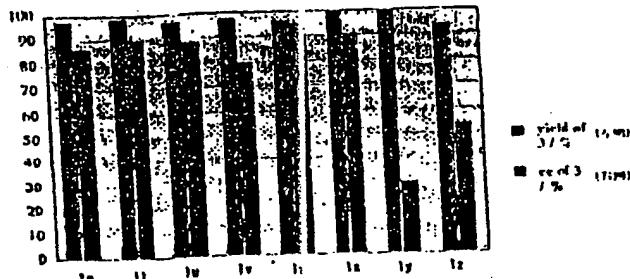
[0130]

【発明の効果】本発明の新規光学活性ヒドロキサム酸配位子は、アミノ酸(光学活性化合物)、アミノ酸の空素上の保護基(イミド型の保護基)、そしてヒドロキシルアミン部分の三部分から構成され、それぞれを種々変化させることにより、多数の類似した配位子を合成することが可能である。アミノ酸と保護基は市販されているものが多い数あり、入手が容易であるという利点がある。また、配位子を合成する経路は二経路と非常に短く、実用的である。また、本発明の光学活性ヒドロキサム酸配位子を用いて、バナジウム触媒を用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応を行うと、最高で95%eeの高い選択性を達成することが可能となり、本発明の光学活性ヒドロキサム酸配位子を用いる不斉エポキシ化反応は、高い触媒活性と選択性、非ハロゲン系溶媒の利用、操作上

[E] 11



[E13]



フロントページの続き

(51) Int.Cl.
C 07 D 303/14
// C 07 B 61/00
C 07 M 9:00

識別記号

F 1
C 07D 303/14
C 07B 61/00
C 07M 9:00

テーマコード（参考）

特開2002-88046

(26)

発明者 大石 理貴
愛知県名古屋市昭和区前山町2-28 レジ
デンス前山2F

Fターム(参考) 4C034 CG08
4C048 XX02 XX05
4G069 AA06 BA27A BA27B BC54A
BC54B CB07 CB73 DA02
4H006 AA01 AA02 AA03 AB40 AB81
AC52 AC59 AC81 BA51
4H039 CA63 CC40

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning these documents will not correct the image
problems checked, please do not report these problems to
the IFW Image Problem Mailbox.**